

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

INTERFÉRENCE ET CONSOLIDATION À LONG TERME DANS
L'APPRENTISSAGE D'UNE NOUVELLE HABILETÉ

THÈSE
PRÉSENTÉE
COMME EXIGENCE PARTIELLE
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR
ANNIE-CLAUDE PARIS

MAI 2015

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Je tiens à offrir mes plus sincères remerciements

- à Henri Cohen, mon directeur de thèse. Vos conseils judicieux et votre soutien m'auront permis de mener à terme ce projet. Votre présence, particulièrement durant les derniers mois, m'a été d'une aide précieuse.
- à la Clinique Sainte-Anne pour l'aide apportée dans la sélection et le recrutement des sujets âgés et des patients parkinsoniens qui ont participé à cette étude.
- à Jean Bégin pour sa grande disponibilité et ses précieux conseils en lien avec les procédures et les analyses statistiques. Sa patience et son savoir sont dignes de mention.
- à Marie-Claude Guay. Tu es pour moi un modèle de réussite et de professionnalisme. Merci pour toutes les opportunités que tu m'as accordées et surtout, merci pour ta confiance.
- à Myriam, Mélanie, Jonathan C., Jonathan L., Émilie, Joanie et Cédrik. Vous m'avez fait rire dans les moments les plus sombres et vous m'avez motivé à mettre un terme à ce long parcours. Je ne pourrais pas espérer avoir de meilleurs amis.
- à mes collègues du doctorat : Sophie, Roxanne, Marie-Hélène et Marie-Claude. Vous êtes une source d'inspiration et vous me poussez à donner le meilleur de moi-même.

- à tous les membres de l'Harmonie Calixa-Lavallée de Sorel. Vous êtes ma deuxième famille. Un merci particulier à Keith, Maxime, André, Mélissa, Simon, Marie-Pier, Marie-Philippe, Cloé, Christophe et l'incontournable Jean-Marie.
- à Zack, Chouchounne et Isis. Sans le savoir, ils m'ont grandement aidé à mener à terme ce projet. Leur présence rassurante m'a apaisé dans les moments difficiles.
- à mes frères, Vincent et Alexandre. Merci pour le support moral et merci de m'avoir enseigné les rudiments de Word à l'adolescence...ce fut très utile! J'ai toujours pu compter sur vous et je sais que je pourrais continuer de le faire dans les années à venir. Merci pour tout.
- à mes parents, Denise et Paul-André. Votre soutien moral et financier m'a été d'une aide précieuse dans ce long parcours. Merci de m'avoir transmis de belles valeurs. Merci d'être fier de moi. Merci pour tous les sacrifices que vous avez fait... merci d'être mes parents.
- à Pierre-Luc, le dernier mais non le moindre. Tu m'as aidé à traverser les moments difficiles et tu as toujours été là pour moi. Merci d'être dans ma vie, de me faire rire et de croire en moi. Tu fais de moi une meilleure personne. Je t'aime plus qu'hier, moins que demain.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	II
LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	X
RÉSUMÉ.....	XI
 INTRODUCTION	 1
 CHAPITRE I	
CONTEXTE THÉORIQUE	3
1.1. Apprentissage d'une habileté	3
1.2. Résistance à l'interférence.....	6
1.3. Gains hors-ligne	8
1.4. Rôle des ganglions de la base.....	10
1.5. Dysfonctionnement des ganglions de la base et consolidation	16
1.6. Approche privilégiée pour étudier la consolidation d'une nouvelle habileté ..	21
1.7. Objectifs de l'étude	23
 CHAPITRE II	
INTERFÉRENCE DANS L'APPRENTISSAGE ET CONSOLIDATION D'UNE HABILITÉ	24
2.1. Introduction	24
2.2. Méthodologie	27
2.2.1. Participants.....	27
2.2.2. Équipement et tests.....	27
2.2.3. Méthode.....	32
2.2.4. Analyse des données	32
2.3. Résultats	35
2.4. Discussion	37

CHAPITRE III

APPRENTISSAGE ET CONSOLIDATION D'UNE HABILETÉ DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL44

3.1. Introduction	44
3.2. Méthodologie	47
3.2.1. Participants.....	47
3.2.2. Équipement et test	48
3.2.3. Méthode.....	48
3.2.4. Analyse des données	51
3.3. Résultats	52
3.4. Discussion	55

CHAPITRE IV

DÉFAILLANCE DOPAMINÉRGIQUE ET CONSOLIDATION D'UNE NOUVELLE HABILETÉ.....63

4.1. Introduction	63
4.2. Méthodologie	66
4.2.1. Participants.....	66
4.2.2. Équipement et tests.....	68
4.2.3. Méthode.....	71
4.2.4. Analyse des données	71
4.3. Résultats	75
4.3.1. Groton Maze Learning Test	75
4.3.2. Influence de l'âge et de la dépression sur la performance au Groton Maze learning Test.....	80
4.3.3. California Verbal Learning Test	80
4.3.4. Wisconsin Card Sorting Test.....	85
4.4. Discussion	85

CHAPITRE V

DISCUSSION GÉNÉRALE.....93

5.1. Interférence.....	94
5.2. Gains hors-ligne	96
5.3. Compensation d'une atteinte procédurale	98

5.4. Considérations neurofonctionnelles de la consolidation	100
5.5. Limites et perspectives	102
CONCLUSION	105
ANNEXE A	
PREMIÈRE LETTRE D'APPROBATION ÉTHIQUE.....	106
ANNEXE B	
DEUXIÈME LETTRE D'APPROBATION ÉTHIQUE.....	107
RÉFÉRENCES	108

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	<i>Caractéristiques sociodémographiques des participants de l'Expérience 1</i>	28
Tableau 2	<i>Caractéristiques sociodémographiques des participants de l'Expérience 2</i>	49
Tableau 3	<i>Seuil de normalité au MMSE ajusté pour l'âge et le niveau d'éducation.....</i>	50
Tableau 4	<i>Autres médicaments prescrits aux participants atteints de la MP..</i>	67
Tableau 5	<i>Caractéristiques cliniques et sociodémographiques des participants de l'Expérience 3</i>	69
Tableau 6	<i>Ordre de passation des tests de l'Expérience 3</i>	73
Tableau 7	<i>Corrélations entre la performance au rappel libre immédiat du CVLT et les mesures de performance du GMLT lors des deux sessions d'évaluation</i>	84
Tableau 8	<i>Corrélations entre le nombre d'erreurs commises au WCST et les mesures de performance du GMLT lors des deux sessions d'évaluation</i>	88

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1.</i>	Schéma neuroanatomique des ganglions de la base 12
<i>Figure 2.</i>	Principales composantes des GB et leurs interconnexions 14
<i>Figure 3.</i>	Écran tactile du GMLT avec un exemple de parcours à découvrir. 30
<i>Figure 4.</i>	Planche utilisée pour l'épreuve modifiée des blocs de Corsi 31
<i>Figure 5.</i>	Perspective de l'expérimentateur (a) et du sujet (b) dans l'épreuve modifiée des blocs de Corsi. 33
<i>Figure 6.</i>	Devis expérimental de l'Expérience 1. 34
<i>Figure 7.</i>	Durée du parcours du GMLT des trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance). 38
<i>Figure 8.</i>	Nombre d'erreurs légales commises au GMLT par les trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance). 39
<i>Figure 9.</i>	Nombre d'erreurs légales commises au 1 ^{er} essai de chaque session d'évaluation par les deux groupes de sujets (avec intervalles de confiance). 54
<i>Figure 10.</i>	Durée du parcours du GMLT des deux groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance). 56

<i>Figure 11.</i>	Nombre d'erreurs légales commises au GMLT par les deux groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).	57
<i>Figure 12.</i>	Capture d'écran de la version informatique du WCST.	72
<i>Figure 13.</i>	Durée du parcours au GMLT des trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).	78
<i>Figure 14.</i>	Nombre d'erreurs légales commises au GMLT par les trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).	79
<i>Figure 15.</i>	Nombre de mots correctement nommés au rappel libre immédiat du CVLT par les trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).	82
<i>Figure 16.</i>	Nombre de mots correctement nommés au rappel libre différé du CVLT par les trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).	83
<i>Figure 17.</i>	Nombre de bons classements effectués au WCST par les trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).	86
<i>Figure 18.</i>	Nombre d'erreurs commises au WCST par les trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).	87

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ANOVA	Analyse de variance
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
CVLT	<i>California Verbal Learning Test</i>
DA	Dopamine
IRMf	Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle
GB	Ganglions de la base
GPe	Segment externe du globus pallidus
GPi	Segment interne du globus pallidus
GMLT	<i>Groton Maze Learning Test</i>
MANOVA	Analyse de variance multivariée
MP	Maladie de Parkinson
NST	Noyaux sous-thalamiques
TRS	Temps de réaction sériel
UQAM	Université du Québec à Montréal
SNpc	<i>Substantia nigra pars compacta</i>
SNpr	<i>Substantia nigra pars reticulata</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Task</i>

RÉSUMÉ

La pratique d'une tâche ne garantit pas toujours le maintien des gains à long terme. En effet, les nouvelles habiletés doivent être consolidées avant d'être bien acquises. On connaît divers aspects de ce processus de consolidation, mais certains restent encore à préciser. Trois expériences sont proposées qui visent à mieux cerner la consolidation d'une nouvelle habileté. Les participants dans ces expériences ont été évalués à deux reprises, à trois mois d'intervalle, sur une tâche informatisée de labyrinthe caché.

La première expérience avait pour objectif de mieux comprendre le phénomène d'interférence en examinant l'effet de deux conditions d'interférence sur les gains effectués lors de la tâche de labyrinthe caché. Il s'est avéré que la consolidation de la tâche a bien eu lieu, mais la nature de l'interférence, qu'elle soit de nature semblable ou différente, n'a pas eu d'influence sur la performance des jeunes adultes qui ont participé à l'étude. Cette expérience a également permis de jeter un peu de lumière sur la nature des mécanismes possiblement impliqués dans le phénomène d'interférence. Les résultats suggèrent qu'un chevauchement des réseaux neuronaux lors de l'apprentissage n'a pas d'effet délétère sur la consolidation à long terme des habiletés. D'autres mécanismes sont donc à considérer.

La deuxième expérience visait à préciser l'impact du vieillissement normal sur la consolidation et le maintien à long terme d'une nouvelle habileté, en examinant l'effet de l'âge sur les gains effectués lors d'une tâche de labyrinthe caché. Les sujets âgés ont été plus lents et ont commis davantage d'erreurs légaes que les jeunes adultes sur la tâche de labyrinthe, mais ils ont tout de même été en mesure d'améliorer leur performance. Par contre, il s'est avéré que l'âge influait sur la

consolidation de la tâche de labyrinthe. Chez les sujets jeunes, l'effet de pratique de la première session était encore observé après un intervalle de trois mois. Quant aux sujets âgés, ils se sont retrouvés, à toute fin pratique, en situation de réapprentissage après ce même délai. Des changements neurofonctionnels dans le système dopaminergique – qui joue un rôle prépondérant dans la consolidation des nouvelles habiletés – pourraient expliquer ce déficit de consolidation chez les sujets âgés.

Dans la troisième expérience, on a évalué l'impact d'un système dopaminergique défaillant, tel qu'on le note dans la maladie de Parkinson (MP), sur la consolidation d'une nouvelle habileté. La performance de patients à deux stades d'évolution de la maladie – représentant deux niveaux d'atteinte dopaminergique – a été comparée à celle des sujets du groupe contrôle sur la tâche de labyrinthe caché. Des mesures du fonctionnement exécutif et de la mémoire déclarative ont également été recueillies afin de mieux comprendre le rôle de ces processus dans les performances procédurales. Les résultats ont montré que tous les participants ont été en mesure d'apprendre la tâche de labyrinthe. Cependant, les patients à un stade avancé ont eu davantage de difficultés avec les aspects exécutifs en lien avec la tâche de labyrinthe. En effet, ils ont été plus lents et ont fait davantage d'erreurs légales que les autres participants. De plus, tous les participants se sont retrouvés en situation de réapprentissage au début de la deuxième session d'évaluation. L'effet de pratique de la première séance n'était donc plus observé après un intervalle de trois mois. Le processus de consolidation paraît donc facilement entravé chez les sujets âgés et particulièrement sensible à la défaillance dopaminergique. De plus, les résultats à l'épreuve de mémoire déclarative laissent croire que, lorsque le système procédural est atteint, le système déclaratif intervient pour permettre aux sujets d'améliorer leur performance sur une tâche particulière, sans toutefois garantir la consolidation des gains.

Dans l'ensemble, ces résultats montrent que la consolidation d'une nouvelle habileté n'est pas un processus unitaire. Plusieurs facteurs et systèmes peuvent intervenir pour favoriser ou empêcher la consolidation des gains. L'âge du sujet, les processus exécutifs et déclaratifs en lien avec la tâche et l'intégrité du système dopaminergique figurent parmi ces facteurs.

Mots-clés : apprentissage procédural, consolidation, interférence, vieillissement, dopamine, tâche de labyrinthe caché.

INTRODUCTION

La mémoire procédurale est couramment sollicitée dans nos actions quotidiennes. Elle sous-tend l'apprentissage des habiletés motrices, cognitives et perceptuelles grâce à la répétition. Cependant, l'entraînement à une tâche particulière ne garantit pas toujours le maintien des gains à long terme et les nouvelles habiletés doivent être consolidées avant d'être bien acquises. On connaît divers aspects de ce processus de consolidation, mais certains aspects restent encore à préciser.

Dans les heures qui suivent l'apprentissage d'une nouvelle habileté, la trace mnésique de cet apprentissage demeure fragile et vulnérable à l'interférence. En conséquence, un nouvel apprentissage peut être gêné si on tente d'apprendre une autre tâche dans les minutes qui suivent la période d'entraînement. Ce phénomène d'interférence a déjà été rapporté, mais on ne connaît pas encore bien les conditions dans lesquelles il intervient. La première expérience vise donc à mieux comprendre l'interférence dans l'apprentissage procédural en examinant l'effet de deux conditions d'interférence différentes sur les gains effectués lors d'une tâche de labyrinthe caché.

L'âge apparaît aussi comme l'un des facteurs pouvant influencer la consolidation des apprentissages procéduraux. On sait que le processus de consolidation est facilité chez les enfants, mais l'influence du vieillissement sur la consolidation des nouvelles habiletés n'a pas été précisée. Chez les sujets âgés, on remarque plusieurs changements fonctionnels et structuraux dans les systèmes associés à la consolidation des habiletés, indiquant ainsi la pertinence d'étudier les effets du vieillissement sur la consolidation. La deuxième expérience a donc pour objectif d'examiner comment les apprentissages procéduraux sont consolidés dans le vieillissement normal, en ayant recours à la même tâche de labyrinthe caché que précédemment.

On sait que la dopamine est impliquée dans la consolidation des nouvelles habiletés. En conséquence, il est pertinent d'étudier comment ces apprentissages sont consolidés lorsque les niveaux de dopamine dans l'organisme ne sont pas optimaux. La maladie de Parkinson (MP) est considérée comme le trouble typique d'une défaillance dopaminergique. Comme la progression de la maladie est fonction du degré de défaillance dopaminergique, l'étude de patients à des étapes différentes dans l'évolution de la MP permet d'examiner, indirectement, l'impact de différents niveaux de défaillance dopaminergique sur la consolidation. La troisième expérience vise donc à préciser dans quelle mesure un système dopaminergique défaillant, tel qu'on le note dans la MP, affecte la consolidation d'une tâche informatisée de labyrinthe caché.

Ces trois expériences utilisent une tâche de labyrinthe caché qui nécessite de découvrir le bon parcours en déplaçant un curseur du coin supérieur gauche vers le coin inférieur droit sur un écran tactile. Les participants ont été rencontrés et évalués à deux reprises, à trois mois d'intervalle. Dans l'ensemble, les résultats devraient faire avancer notre compréhension des mécanismes de consolidation d'une nouvelle habileté.

CHAPITRE I

CONTEXTE THEORIQUE

1.1. Apprentissage d'une habileté

Les études menées auprès des patients amnésiques montrent clairement l'existence de mémoires multiples. D'une part, le système déclaratif supporte la mémorisation des connaissances factuelles et des informations autobiographiques. D'autre part, le système non-déclaratif englobe diverses formes d'apprentissage, comme l'apprentissage de nouvelles habiletés, le conditionnement classique et l'effet d'amorçage (Squire, 2004). Si les mécanismes responsables de l'encodage et de la consolidation des connaissances déclaratives sont bien connus, ceux qui sous-tendent le système non-déclaratif le sont moins, en particulier dans les situations où interviennent des interférences durant la période d'apprentissage.

Qu'elles soient de nature motrice, cognitive ou perceptuelle, les nouvelles habiletés se développent progressivement, suite à l'exposition répétée d'un sujet à une activité dont les règles sont invariantes (N. J. Cohen & Squire, 1980). Ce développement n'est pas linéaire. Lors des premiers essais, le sujet découvre les paramètres de la tâche et sa performance s'améliore rapidement (Hauptmann, Reinhart, Brandt, & Karni, 2005; Karni et al., 1995; Karni et al., 1998). Karni et al. (1998) qualifient cette phase de *fast learning*. Par la suite, on observe des gains plus limités qui évoluent lentement au fil des essais ou des séances, jusqu'à ce que la performance devienne stable. À ce stade, les périodes d'entraînement subséquentes ont un effet réduit sur la

performance (Hauptmann & Karni, 2002). Ces apprentissages de type procédural sont difficilement verbalisables et ne requièrent pas de récupération consciente ou intentionnelle (Foerde & Poldrack, 2009), comme c'est le cas pour les informations de type déclaratif.

L'acquisition d'une nouvelle habileté peut se faire de façon implicite, c'est-à-dire que le sujet s'améliore sans en avoir conscience (Robertson, 2009). Dans la tâche de temps de réaction sériel (TRS), quatre voyants lumineux sont disposés côte à côte. La tâche du sujet consiste à appuyer le plus rapidement possible sur le bouton qui correspond à la case qui s'illumine. À l'insu du sujet, les stimuli sont présentés selon une séquence de 10 ou 12 items. Dans son étude, Seger (1994) a montré que les sujets étaient plus rapides lorsque les items étaient présentés en séquence que lorsqu'ils étaient présentés au hasard, et ce, même s'ils n'avaient aucune conscience de cette organisation. Certains apprentissages se font toutefois de manière explicite et requièrent un niveau d'attention élevé. Dans ces types d'apprentissage, l'exécution de la tâche devient graduellement automatique et les ressources attentionnelles sont de moins en moins sollicitées (Doyon et al., 1998; Doyon, Penhune, & Ungerleider, 2003).

En général, les habiletés résistent au passage du temps et la performance demeure adéquate malgré une période d'inactivité prolongée (Doyon et al., 1998; Karni & Sagi, 1993; Ungerleider, Doyon, & Karni, 2002). Par exemple, Karni et Sagi (1993) ont montré que les gains acquis lors d'une tâche de discrimination visuelle étaient encore présents trois ans après la période d'entraînement.

Diverses tâches expérimentales permettent d'évaluer l'acquisition d'une nouvelle habileté. Certaines d'entre elles, comme la poursuite rotative (Grafton et al., 1992), la tâche de TRS (Seger, 1994) et le dessin en miroir (Schnider, Gutbrod, & Hess, 1995), sont de nature motrice. D'autres, comme la Tour de Toronto (Saint-Cyr, Taylor, &

Lang, 1988) et la lecture en miroir (H Cohen & Pourcher, 2007; Koenig, Thomas-Anterion, & Laurent, 1999), ont une composante cognitive plus prononcée.

L'amélioration de la performance est un bon indice de l'apprentissage d'une habileté. On porte donc une attention particulière aux mesures de précision, de vitesse d'exécution et de temps de réaction (N. J. Cohen & Squire, 1980; Walker, 2005).

Pour témoigner d'un réel apprentissage, les améliorations dans la performance doivent persister au-delà de la séance d'entraînement. À l'instar des connaissances déclaratives, les nouvelles habiletés doivent être consolidées avant d'être bien acquises (Lechner, Squire, & Byrne, 1999; Robertson, 2004). Le processus de consolidation débute durant la période de pratique, mais il se poursuit également au-delà de la séance d'entraînement (Abel & Lattal, 2001; Dudai, 2002; McGaugh, 2000). Par exemple, Peigneux et al. (2006) ont observé que diverses régions cérébrales (noyau caudé, aire motrice supplémentaire, aire pré-motrice, gyrus frontal médian et gyrus post-central) étaient plus actives dans l'heure qui suivait l'apprentissage d'une tâche de TRS qu'avant la période d'entraînement, ce qui semble indiquer que ces régions demeurent actives bien après l'apprentissage de la tâche comme tel.

La consolidation d'une nouvelle habileté engendre des changements moléculaires et structuraux au niveau du cortex qui favorisent le maintien à long terme. Dans les heures qui suivent un nouvel apprentissage, on observe une réorganisation synaptique dans les régions cérébrales qui ont été sollicitées. Cette réorganisation est caractérisée, entre autres, par la création de nouvelles synapses et par une augmentation de l'efficacité des connexions entre les neurones, un phénomène communément appelé potentialisation à long terme (Dudai, 2004; Kandel, 2001). À plus long terme, on observe des changements structuraux au sein du cortex (Dudai, 2004; Karni et al., 1995; Karni et al., 1998; Shadmehr & Holcomb, 1999). L'étude menée par Karni et al. (1995) documente certains de ces changements. À l'aide d'une

tâche d'opposition séquentielle des doigts au pouce, ces auteurs ont montré que, au terme de la troisième semaine d'entraînement, l'exécution d'une séquence connue activait une portion beaucoup plus grande de l'aire motrice primaire que l'exécution d'une nouvelle séquence. Ces changements structuraux étaient encore présents plusieurs mois après la fin de la période d'entraînement.

Sur le plan comportemental, la consolidation d'une nouvelle habileté renvoie à deux phénomènes distincts : la stabilisation des acquis à la suite d'un apprentissage et l'observation de 'gains hors-ligne' (*offline learning*). Le premier permet une augmentation dans la résistance à l'interférence et le second fait référence à une amélioration de la performance, sans entraînement supplémentaire. Ces phénomènes ne sont pas nécessairement mutuellement exclusifs; ils peuvent même être complémentaires (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004).

1.2. Résistance à l'interférence

Dans les heures qui suivent un nouvel apprentissage, la trace mnésique de l'habileté nouvellement acquise demeure fragile et vulnérable à l'interférence. Il est bien établi que l'introduction d'un agent interférant dans les minutes qui suivent l'apprentissage d'une nouvelle habileté peut empêcher sa consolidation. Par exemple, un nouvel apprentissage peut être gêné si on tente d'apprendre une autre nouvelle tâche dans les minutes qui suivent l'entraînement (Brashers-Krug, Shadmehr, & Bizzi, 1996; Walker, Brakefield, Hobson, & Stickgold, 2003). Dans leur étude, Brashers-Krug et al. (1996) ont demandé à des sujets d'effectuer une tâche d'adaptation sensori-motrice dans laquelle ils devaient s'adapter à un champ de force afin de produire un mouvement fluide et précis. À la suite de ce premier apprentissage, certains sujets ont également été soumis à la même tâche, mais avec un champ de force appliqué dans le sens opposé. Pour ces sujets soumis aux deux tâches consécutives, on n'a remarqué aucune différence entre leur performance de la veille et celle observée 24 heures plus

tard, comme s'ils n'avaient pas bénéficié de la première séance d'entraînement. Quant aux sujets contrôles, lorsqu'ils ont été testés à nouveau le jour suivant la période d'entraînement, leur performance s'était trouvée améliorée comparativement à celle de la première séance.

On sait maintenant que cet effet d'interférence est fonction du temps écoulé entre l'apprentissage de deux tâches. Plus l'intervalle de temps est grand, plus l'effet d'interférence diminue. Plus précisément, si la deuxième tâche est effectuée quatre à six heures après la séance d'entraînement sur la première tâche, l'effet d'interférence disparaît (Brashers-Krug et al., 1996; Walker et al., 2003). Au-delà de cette période, la trace mnésique d'un premier apprentissage devient stable et on ne remarque pas d'interférence significative à la suite de l'apprentissage d'une seconde habileté.

Certains auteurs considèrent que pour qu'il y ait interférence dans la consolidation d'un nouvel apprentissage, il faudrait que la nouvelle tâche soit une version proche ou alternative de la tâche initiale (Brashers-Krug et al., 1996; Goedert & Willingham, 2002; Shadmehr & Brashers-Krug, 1997). L'étude menée par Krakauer, Ghilardi et Ghez (1999) abonde dans ce sens : il n'y a aucun effet d'interférence lorsque les sujets apprennent successivement une tâche d'adaptation visuo-motrice (atteindre une cible suite à une distorsion de la rétroaction visuelle) et une tâche d'adaptation sensorimotrice (atteindre une cible suite à l'ajout d'un poids au niveau de l'avant-bras). Cependant, les observations de Balas, Netser, Giladi et Karni (2007) ont montré que l'apprentissage successif de deux tâches en apparence très différentes pouvait perturber la consolidation d'un premier apprentissage. Plus spécifiquement, le fait d'écrire des mots dans une calligraphie familière immédiatement après l'apprentissage d'une tâche d'opposition séquentielle des doigts au pouce avait des conséquences délétères sur la consolidation de cet apprentissage. Ces résultats divergents suggèrent que, même si ce phénomène d'interférence a souvent été rapporté, on ne connaît pas encore bien les conditions dans lesquelles il intervient. Il

devient alors pertinent d'investiguer davantage ce phénomène afin de mieux comprendre les mécanismes qui le sous-tendent. [Ce point sera discuté plus en détail dans l'Expérience 1].

1.3. Gains hors-ligne

La consolidation d'une nouvelle habileté est également associée au phénomène des gains hors-ligne. Ce dernier est caractérisé par une amélioration de la performance, sans entraînement supplémentaire (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004). Ce type d'amélioration a été observé pour la première fois lors d'une tâche de discrimination perceptuelle dans laquelle les sujets devaient déterminer l'orientation de barres présentées brièvement (Karni & Sagi, 1993; R. Stickgold, James, & Hobson, 2000). Lorsque les sujets ont été testés le jour suivant la période d'entraînement, leur performance s'était améliorée comparativement à celle de la première séance. Ainsi, le simple passage du temps avait entraîné une amélioration notable de la performance, sans entraînement supplémentaire. Plusieurs régions cérébrales associées à l'apprentissage initial sont réactivées bien après l'apprentissage de la tâche comme tel (Peigneux et al., 2006), favorisant ainsi une réorganisation des informations dans le système nerveux central. Cette réorganisation mène à l'activation de nouvelles aires qui n'étaient pas sollicitées durant l'apprentissage, ce qui pourrait être à la base des gains hors-ligne (Shadmehr & Holcomb, 1997; Walker, Stickgold, Alsop, Gaab, & Schlaug, 2005).

Cette amélioration due aux gains hors-ligne a par la suite été largement documentée dans divers contextes d'apprentissage moteur, telles les tâches de TRS ou d'opposition séquentielle des doigts au pouce, et cognitif, comme la lecture en miroir et le classement probabiliste (H Cohen & Pourcher, 2007; Karni et al., 1998; Press, Casement, Pascual-Leone, & Robertson, 2005; Shadmehr & Brashers-Krug, 1997). Les gains hors-ligne sont habituellement facilement observables. Par exemple, la

performance à une tâche d'opposition séquentielle des doigts au pouce peut s'améliorer de 34% dans l'intervalle entre deux séances d'entraînement (Fischer, Hallschmid, Elsner, & Born, 2002). De plus, même un entraînement léger peut se traduire par des gains hors-ligne (Karni et al., 1998).

Ces gains dans la performance à une tâche sont habituellement observables après un délai variant de 4 à 72 heures. Le sommeil n'est pas essentiel à l'émergence de ces gains (Press et al., 2005), mais ils apparaissent généralement après une période de sommeil (Korman et al., 2007; Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004; Walker, Brakefield, Morgan, Hobson, & Stickgold, 2002). Le stade des mouvements oculaires rapides semble particulièrement impliqué dans la survenue des gains hors-ligne (Fischer et al., 2002). Par exemple, dans la nuit suivant l'apprentissage d'une tâche de TRS, on a observé une réactivation des aires cérébrales sollicitées durant l'entraînement et cette réactivation survenait principalement durant les stades de mouvements oculaires rapides (Maquet et al., 2000).

Néanmoins, il semblerait que toutes les habiletés ne soient pas consolidées de cette façon. En effet, la performance peut demeurer stable entre les évaluations dans le cas de certaines tâches. Par exemple, dans l'étude de Krakauer et al. (1999), on n'observe aucun gain hors-ligne suite à une tâche d'adaptation sensorimotrice. Dans cette étude, les sujets devaient s'adapter à un champ de force qui faisait dévier les mouvements de la main. Lorsque les sujets ont été testés à nouveau le jour suivant la période d'entraînement, leur performance était identique à celle documentée à la fin de la première séance. Dans certains cas, l'apprentissage d'une seconde tâche peut empêcher le développement des gains hors-ligne sur la première tâche. Par exemple, Walker et al. (2003) ont montré que si les sujets apprenaient successivement deux séquences motrices opposant les doigts au pouce, les gains hors-lignes n'étaient visibles que pour la deuxième tâche.

L'âge apparaît également comme l'un des facteurs pouvant influencer la consolidation d'une nouvelle habileté. Dans leur étude, Dorfberger, Adi-Japha et Karni (2007) ont demandé à des jeunes de 9, 12 et 17 ans d'apprendre successivement deux séquences motrices opposant les doigts au pouce. Lorsqu'ils ont été testés à nouveau 24 heures plus tard, les jeunes de 9 et 12 ans avaient bénéficié des gains hors ligne sur la première séquence, alors que la performance des jeunes de 17 ans est demeurée stable. On peut penser que, chez les jeunes, le processus de consolidation s'effectue plus rapidement que chez les adultes, ce qui les rend moins sensibles aux interférences. Si le processus de consolidation est facilité chez les jeunes, l'influence du vieillissement sur l'apprentissage de nature procédurale reste à préciser. Quelques études suggèrent une atteinte du système procédural dans le vieillissement (Boulanger, Snyder, & Cohen, 2006; Coats, Snapp-Childs, Wilson, & Bingham, 2013; Hubert et al., 2009; Janacsek, Fiser, & Nemeth, 2012), mais d'autres montrent au contraire que cette fonction est bien préservée (Brown, Robertson, & Press, 2009; Churchill, Stanis, Press, Kushelev, & Greenough, 2003). Par ailleurs, chez les sujets âgés, on remarque plusieurs changements fonctionnels et structuraux dans les systèmes associés à la consolidation des habiletés (Buchman et al., 2012; De Keyser, Ebinger, & Vauquelin, 1990; Fearnley & Lees, 1991; Reeves, Bench, & Howard, 2002), indiquant ainsi la pertinence d'étudier les effets du vieillissement sur la consolidation d'une nouvelle habileté. [Ce point sera discuté plus en détail dans l'Expérience 2].

1.4. Rôle des ganglions de la base

On sait que des systèmes neuroanatomiques différents sous-tendent l'apprentissage des habiletés motrices et celles plus cognitives (Harrington, Haaland, Yeo, & Marder, 1990). Néanmoins, des bases communes à ces deux types d'habileté ont été identifiées (Knowlton & Moody, 2008). En effet, il est bien établi que les ganglions de la base (GB), particulièrement le striatum, jouent un rôle crucial dans

l'apprentissage et la consolidation d'une habileté, et ce, qu'elle soit de nature motrice ou cognitive.

Le système des GB est constitué d'un ensemble de structures sous-corticales comprenant le striatum (putamen et noyau caudé), le globus pallidus (composés d'un segment interne et d'un segment externe), la *substantia nigra* (qui comprend la *pars compacta* et la *pars reticulata*) et les noyaux sous-thalamiques (Bolam, Hanley, Booth, & Bevan, 2000; Lanciego, Luquin, & Obeso, 2012; Packard & Knowlton, 2002; Seger, 2006). Ils sont essentiellement connus pour leur rôle dans la motricité, mais ils sont également impliqués dans diverses fonctions cognitives et limbiques. La Figure 1 présente un schéma neuroanatomique des GB.

Les principales afférences traitées par les GB sont issues du cortex frontal. Ces projections sont organisées en trois circuits topographiquement et fonctionnellement ségrégués : le circuit moteur, le circuit limbique et le circuit associatif. Après leur passage dans les GB, les informations sont redirigées vers leur zone d'origine via des noyaux de relais spécifiques du thalamus. Cependant, il y a également une interaction entre chacun des circuits. L'action d'un circuit peut donc moduler celle des circuits adjacents via un réseau de connexions complexes (Haber, 2003; Lanciego et al., 2012).

À l'intérieur même des GB, les structures sont inter-reliées par un réseau de connexions excitatrices et inhibitrices complexes. Le striatum, qui est essentiellement composé de neurones GABAergiques, est le principal point d'entrée des afférences corticales dans les GB. Les neurones du striatum traitent l'information en provenance du cortex et la projettent ensuite vers le segment interne du globus pallidus (GPi) et la *substantia nigra pars reticulata* (SNpr), qui sont les principales voies de sortie des GB. Cette communication entre le striatum et les voies de sortie des GB peut se faire directement ou indirectement. Dans la voie indirecte, l'information est transmise aux

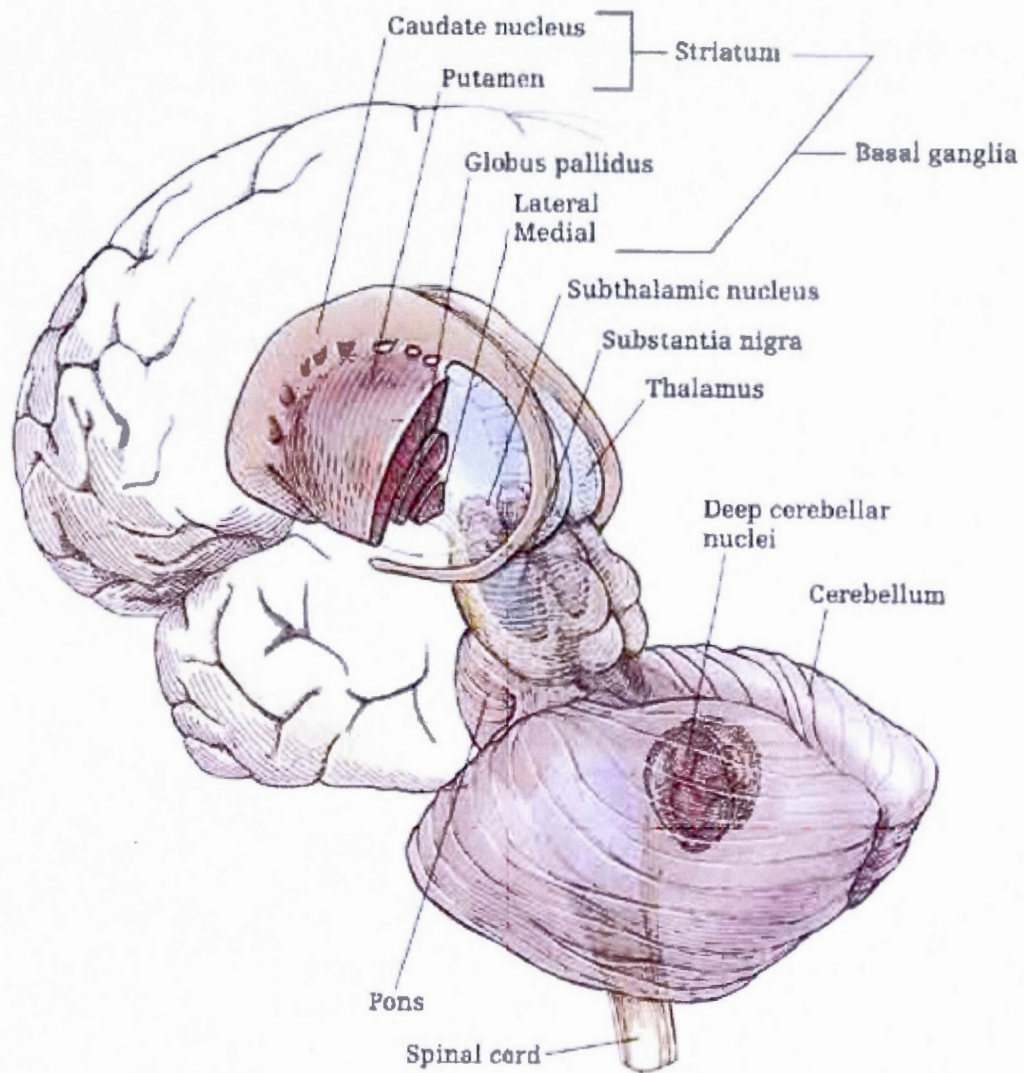


Figure 1. Schéma neuroanatomique des ganglions de la base (tiré de St. Clair, Rodriguez, & Joshua, n.d.)

voies de sortie (GPi et SNpr) via le segment externe du globus pallidus (GPe) et les noyaux sous-thalamiques (De Long, 1990; Lanciego et al., 2012). Les deux voies (directe et indirecte) ont un effet opposé sur les voies de sortie: la voie directe est facilitatrice alors que la voie indirecte est inhibitrice (Cooper & Stanford, 2001). Le striatum reçoit également de nombreuses afférences dopaminergiques en provenance de la *substantia nigra pars compacta* (SNpc). Ces projections jouent un rôle clé dans la modulation du système des GB en assurant un certain équilibre entre la voie directe et la voie indirecte. Les neurones du striatum sont porteurs de récepteurs dopaminergiques de type D1 ou D2 : les neurones porteurs de récepteurs D1 modulent l'activité de la voie directe alors que les neurones porteurs de récepteurs D2 modulent l'activité de la voie indirecte. (Lanciego et al., 2012). La Figure 2 illustre les principales composantes des GB et leurs interconnexions (cf. Figure 6 de Lanciego et al, 2012, pour un exemple plus complet des interactions au sein des GB).

On sait que le système des GB joue un rôle prépondérant dans l'apprentissage et la consolidation des apprentissages de nature procédurale. En effet, des expériences sur des animaux ont clairement montré le rôle de la dopamine (DA) dans la consolidation de ces apprentissages (Brooks, Trueman, & Dunnett, 2007; Fernandez-Ruiz, Wang, Aigner, & Mishkin, 2001; Herz & Peeke, 1971; Packard, Hirsh, & White, 1989; Packard & McGaugh, 1996). Par exemple, certains auteurs ont montré que l'injection intra-striatale d'un agoniste dopaminergique chez le rongeur favorisait la consolidation d'une nouvelle habileté (Packard & McGaugh, 1994; Packard & White, 1991). Dans leur étude, Packard et White (1991) ont comparé l'effet de trois agonistes dopaminergiques distincts sur l'apprentissage d'un labyrinthe radial à huit branches. Le premier (*d*-amphétamine) augmentait la concentration de DA en bloquant sa recapture et en inhibant l'enzyme responsable de sa dégradation, le deuxième (LY 171555) stimulait sélectivement les récepteurs D1 et le dernier (SKF-38393) stimulait sélectivement les récepteurs D2. Immédiatement après la fin du cinquième jour d'entraînement, certains rongeurs ont reçu une injection intra-striatale de l'un de ces

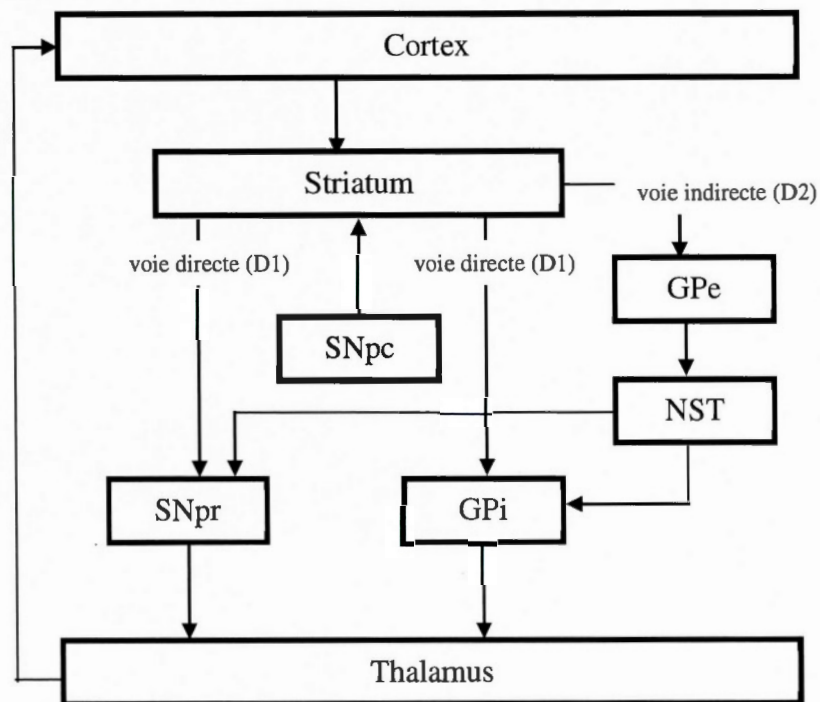


Figure 2. Principales composantes des GB et leurs interconnexions (adapté de De Long et Wichmann, 2007).

- SNpc : substantia nigra pars compacta
- SNpr : substantia nigra pars reticulata
- NST : noyaux sous-thalamiques
- GPe : segment externe du globus pallidus
- GPi : segment interne du globus pallidus

agonistes dopaminergiques. Les résultats ont montré que les trois types d'agonistes dopaminergiques favorisaient la consolidation. Lorsqu'ils ont été testés à nouveau 24 heures plus tard, seuls les rongeurs ayant reçu un agoniste dopaminergique avaient bénéficié des gains hors-ligne. Toutefois, si l'injection était effectuée deux heures après la fin du cinquième jour d'entraînement, les rongeurs ne bénéficiaient pas de tels gains. Ces résultats appuient l'idée qu'une concentration élevée de DA dans le striatum facilite la consolidation des acquis de nature procédurale. De plus, on peut également penser que le rôle de la DA est limité dans le temps et que ce système neurochimique n'intervient plus au-delà d'un certain délai.

Plus récemment, des études en imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf) se sont intéressées au rôle du striatum – qui reçoit de nombreuses projections dopaminergiques en provenance de la SNpc – dans l'apprentissage d'une habileté (Beauchamp, Dagher, Panisset, & Doyon, 2008; Poldrack, Prabhakaran, Seger, & Gabrieli, 1999; Seger & Cincotta, 2005; Seidler, Noll, & Chintalapati, 2006). Par exemple, les résultats obtenus par Seger et Cincotta (2005) ont montré que le putamen et le noyau caudé étaient activés lors de l'apprentissage d'une tâche de classement probabiliste. De plus, l'activité dans ces régions était fortement corrélée avec la performance des participants. Ainsi, ceux qui ont appris la tâche aisément avaient une activité accrue dans ces régions. Selon Tracy et al. (2001), l'activité métabolique du striatum serait beaucoup plus importante dans la phase initiale de l'apprentissage. En contrepartie, d'autres études suggèrent une implication tardive des régions striatales (Doyon et al., 1997; Doyon et al., 2002). L'hétérogénéité des tâches procédurales employées dans les diverses études pourrait expliquer ces résultats divergents.

Les résultats énoncés précédemment montrent clairement l'implication de la DA et du striatum dans l'apprentissage et la consolidation d'une habileté. Cependant, leur rôle spécifique est loin d'être compris. Certains affirment que le striatum est le lieu où

sont conservées les diverses habiletés acquises (Packard & Knowlton, 2002). Le cortex serait donc responsable de récupérer les bonnes informations dans le striatum en fonction du contexte. Selon cette théorie, l'activité corticale devrait précéder l'activation du striatum. Or, des travaux récents ont montré que le striatum était activé avant les régions corticales lors de l'apprentissage d'une nouvelle habileté (Pasupathy & Miller, 2005; Seger & Cincotta, 2006). Dans cette perspective, d'autres auteurs ont avancé l'idée que, en raison de ses nombreuses connexions avec l'ensemble du cortex, le rôle du striatum serait d'intégrer les informations motivationnelles, sensorielles et motrices pour ensuite coordonner l'activité du cortex frontal (Hadj-Bouziane, Meunier, & Boussaoud, 2003).

1.5. Dysfonctionnement des ganglions de la base et consolidation

On sait maintenant que le striatum et le système dopaminergique nigro-strié jouent un rôle crucial dans l'apprentissage et la consolidation des acquis de nature procédurale. En conséquence, il devient pertinent d'examiner comment les nouvelles habiletés sont consolidées lorsque ces mécanismes sont atteints.

Les études effectuées sur des animaux ont montré que l'intégrité fonctionnelle du striatum était essentielle à la consolidation d'une habileté. Dans leur étude, Brooks et al. (2007) ont soumis des rongeurs à une version adaptée d'une tâche de TRS. Ces auteurs ont montré que les rongeurs ayant subi une lésion chirurgicale du striatum avaient de la difficulté à apprendre la tâche et qu'ils perdaient graduellement l'habileté au fil des semaines. Quant à eux, Packard et McGaugh (1992) ont investigué l'impact d'une lésion au niveau du striatum sur l'apprentissage d'un labyrinthe submergé. Le labyrinthe était constitué d'un bassin rond dans lequel le rongeur devait nager pour atteindre une plate-forme submergée identifiée par une bouée. Dans la version procédurale, la position de la plate-forme demeurait constante au fil des essais, mais l'aspect visuel de la bouée était variable. Dans la version

déclarative, c'est la position de la plate-forme qui variait alors que l'aspect visuel de la bouée demeurait constant. Les résultats ont montré qu'une lésion au niveau du noyau caudé empêchait les rongeurs d'apprendre la version procédurale sans affecter l'apprentissage de la version déclarative. Chez le singe, il a été montré que l'injection d'une substance neurotoxique qui tue les cellules par lésion dans le striatum – l'acide iboténique – empêchait l'acquisition d'une tâche de discrimination visuelle qui consistait à identifier laquelle parmi deux images était associée à un renforcement (Fernandez-Ruiz et al., 2001).

Les études sur des animaux suggèrent également que l'intégrité fonctionnelle du système dopaminergique nigro-strié est essentielle à la consolidation d'une nouvelle habileté (Legault, Smith, & Beninger, 2006; Willuhn & Steiner, 2008, 2009). Dans leur étude, Willuhn et Steiner (2009) ont entraîné des rongeurs sur une roue d'exercice. Au terme de chaque séance d'entraînement, certains rongeurs ont reçu une injection intrastriatale de lidocaïne – un anesthésiant local qui altère la communication entre les neurones. Les résultats ont montré que ces rongeurs ont appris la tâche normalement, mais ils n'ont pas été en mesure de consolider les acquis. Lorsqu'ils ont été testés à nouveau six jours après la fin de l'entraînement, leur performance était comparable à celle d'avant l'entraînement. Par ailleurs, une injection de cocaïne – une substance qui augmente la concentration de DA dans la fente synaptique en bloquant sa recapture – avant les séances d'entraînement prévenait l'effet délétère de la lidocaïne. À la lumière de ces résultats, on peut penser que le processus de consolidation est fonction du niveau de DA dans le striatum: plus la concentration de DA est élevée dans le striatum, mieux les apprentissages sont consolidés. On retient des études animales qu'un système dopaminergique défaillant empêche la consolidation des nouvelles habiletés. De plus, il semble que la sévérité de l'atteinte dopaminergique influence directement la consolidation d'un nouvel apprentissage.

Chez l'homme, on a examiné l'impact d'un système dopaminergique défaillant sur la consolidation des apprentissages auprès de patients parkinsoniens. La maladie de Parkinson (MP) est considérée comme le trouble typique d'une défaillance dopaminergique dans le système des GB. Il s'agit du trouble neurodégénératif le plus fréquemment diagnostiqué après la maladie d'Alzheimer. Entre 1% et 3% des individus âgés de plus de 60 ans en sont atteints, mais la prévalence augmente de façon significative avec l'âge et atteint 4% chez les aînés de plus de 80 ans (De Lau & Breteler, 2006).

Au plan macroscopique, la neuropathologie de ce trouble est caractérisée par une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNpc (Agid et al., 1989). Cette dégénérescence provoque une diminution de la concentration de DA dans la voie nigro-striée et, par conséquent, une importante dénervation du striatum. La perte cellulaire débute dans la portion ventrolatérale de la SNpc et progresse vers les régions médianes et la région dorsale (Agid, Javoy-Agid, & Ruberg, 1987; Fearnley & Lees, 1991). Les premiers symptômes apparaissent lorsque le niveau de DA dans le striatum est réduit de 60 à 80%, ce qui laisse entendre que la maladie a commencé il y a bien longtemps (Bernheimer, Birkmayer, Hornykiewicz, Jellinger, & Seitelberger, 1973). Le système dopaminergique nigro-strié n'est cependant pas la seule atteinte neuronale dans la MP. D'autres systèmes neurochimiques sont également atteints à divers degrés, dont les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale, les neurones sérotoninergiques du noyau du Raphe, les neurones noradrénergiques du locus coeruleus et l'ensemble du système cholinergique (Agid et al., 1987; Paulus & Jellinger, 1991; Zweig, Cardillo, Cohen, Giere, & Hedreen, 1993). Cependant, c'est l'atteinte dopaminergique qui demeure la plus saillante.

Au plan microscopique, les études histopathologiques montrent la présence de corps de Lewy dans plusieurs régions du cerveau (Braak et al., 2003; Nutt & Wooten, 2005;

Wakabayashi, Mori, & Takahashi, 2006). Ces corps se forment à l'intérieur des cellules nerveuses suite à une accumulation anormale de protéines α -synucléine. Récemment, Braak et al. (2003) ont proposé une séquence en six stades qui caractérise la progression des corps de Lewy dans la MP. Le processus neuropathologique débute dans le bulbe rachidien et progresse vers le cortex via le tegmentum pontique, la SNpc et le mésocortex.

La symptomatologie de la MP est caractérisée par des atteintes motrices, cognitives et affectives (Sung & Nicholas, 2013). Sur le plan moteur, on note la présence de quatre symptômes cardinaux : la rigidité musculaire, la bradykinésie (ralentissement de l'initiation et de l'exécution des mouvements), l'instabilité posturale et le tremblement de repos (Samii, Nutt, & Ransom, 2004). Les différents symptômes moteurs sont observés à des degrés de sévérité différents d'un individu à l'autre. Sur le plan cognitif, la mémoire, l'orientation, l'attention, la concentration, la capacité d'apprentissage, la pensée abstraite, le jugement et le langage peuvent être affectés (H. Cohen, Bouchard, Scherzer, & Whitaker, 1994; Emre, 2003; Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2005; Zgaljardic, Borod, Foldi, & Mattis, 2003). Enfin, près du tiers des patients parkinsoniens manifestent également des symptômes dépressifs cliniquement significatifs (Reijnders, Ehrt, Weber, Aarsland, & Leentjens, 2008).

Il s'avère que des difficultés avec l'apprentissage d'une nouvelle habileté ont été documentées dans la MP (Doyon et al., 1998; Knowlton, Mangels, & Squire, 1996; Krebs, Hogan, Hening, Adamovich, & Poizner, 2001; Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2007; Saint-Cyr et al., 1988). Plusieurs études montrent que les individus atteints de la MP ont une performance inférieure à celle des sujets contrôles sur des tâches procédurales bien connues, comme la Tour de Toronto, le classement probabiliste, l'adaptation sensorimotrice et la TRS. En général, les patients parkinsoniens sont plus lents ou moins efficaces que les sujets du groupe contrôle pour apprendre une nouvelle habileté (Muslimovic et al., 2007; Pascual-Leone et al.,

1993). À ce sujet, l'étude menée par Knowlton, Mangels et Squire (1996) a montré que les sujets parkinsoniens étaient en mesure d'apprendre une tâche de classement probabiliste s'ils bénéficiaient de plus de pratique que les sujets du groupe contrôle. Ces résultats ne font toutefois pas consensus. En effet, certains auteurs ont montré que les sujets parkinsoniens pouvaient apprendre des tâches de lecture et de dessin en miroir aussi rapidement que les sujets du groupe contrôle (Agostino, Sanes, & Hallett, 1996; Harrington et al., 1990).

Ces résultats divergents peuvent être expliqués, du moins en partie, par le fait que les sujets parkinsoniens utilisent parfois les aires associées à la mémoire déclarative pour accomplir une tâche procédurale (Beauchamp et al., 2008; Moody, Bookheimer, Vanek, & Knowlton, 2004). Comme certaines tâches ne peuvent pas être acquises de façon déclarative, on documente alors des déficits dans l'apprentissage de ces tâches particulières, puisqu'elles ont une composante procédurale plus prononcée (Poldrack et al., 1999). Dans cette perspective, Joel et al. (2005) ont demandé à des sujets parkinsoniens d'apprendre une tâche de décision probabiliste qui ne peut pas être acquise de façon déclarative. Leurs résultats ont montré que les sujets atteints de la MP éprouaient plus de difficulté à apprendre cette tâche que les sujets du groupe contrôle.

Des déficits sur le plan de la consolidation ont également été rapportés dans la MP. Soliveri, Brown, Jahnanshahi, Caraceni et Marsden (1997) ont montré que seuls les patients parkinsoniens qui cessaient leur médication antiparkinsonienne le soir précédant l'expérimentation avaient de la difficulté à apprendre une tâche de poursuite informatisée et à maintenir les acquis sur cette tâche. Comme le traitement pharmacologique dans la MP vise à augmenter la concentration de DA dans la voie nigro-striée, on peut penser que la consolidation d'une nouvelle habileté est directement influencée par l'efficacité de la transmission dopaminergique dans les GB.

À plus long terme, Mochizuki-Kawai et al. (2004) ont montré que les patients parkinsoniens étaient en mesure d'apprendre une tâche de traçage qui exigeait une coordination bi-manuelle, mais qu'ils perdaient cette habileté au fil des mois. En effet, la performance des sujets parkinsoniens était comparable à celle des sujets contrôles lors de la séance initiale et après une période d'un mois. Cependant, trois mois après la séance initiale, on a remarqué une détérioration de la performance des sujets atteints de la MP alors que celle des sujets du groupe contrôle est demeurée stable. Ces résultats suggèrent que la consolidation de la tâche demeure faible chez ces patients et que l'intégrité fonctionnelle du système dopaminergique est essentielle pour la consolidation et le maintien à long terme des nouvelles habiletés. En effet, à long terme, on a observé une perte graduelle des acquis chez les patients qui présentent une défaillance du système dopaminergique.

Les résultats de ces travaux montrent que la DA striatale joue un rôle crucial dans la consolidation des nouveaux apprentissages et que la sévérité de l'atteinte dopaminergique influence directement la consolidation d'un nouvel apprentissage. De plus, l'étude menée par Mochizuki-Kawai et al. (2004) laisse croire que c'est dans la consolidation à long terme que son implication est la plus importante. La progression de la MP étant fonction du degré de défaillance dopaminergique (Agid et al., 1993), l'investigation de patients à des étapes différentes de la maladie permettrait de préciser dans quelle mesure un système dopaminergique défaillant influe sur la consolidation d'une nouvelle habileté. [Ce point sera développé plus en détail dans l'Expérience-3].

1.6. Approche privilégiée pour étudier la consolidation d'une nouvelle habileté

Les tests de labyrinthe caché constituent une approche privilégiée pour étudier les divers mécanismes impliqués dans l'apprentissage et la consolidation d'une nouvelle habileté. Dans ce type de tâche, le sujet navigue dans une matrice à deux dimensions

et doit parvenir, à la suite d'essais et d'erreurs à identifier la bonne séquence de mouvements qui le mène au point d'arrivée. Lors du premier essai, plusieurs systèmes fonctionnels sont sollicités, notamment le système de mémoire déclarative, la mémoire de travail spatiale ainsi que les fonctions dites exécutives (Flitman, O'Grady, Cooper, & Grafman, 1997). Ces dernières relèvent du cortex préfrontal dorsolatéral (Zgaljardic et al., 2006) et permettent au sujet de gérer efficacement les erreurs. Quant à la mémoire de travail spatiale, elle permet le stockage temporaire et la manipulation des informations spatiales nécessaires à l'exécution de la tâche.

L'implication de ces systèmes diminue graduellement une fois le bon parcours découvert (Van Horn et al., 1998). En effet, dans une étude IRMf, il a été montré que le lobe préfrontal droit était actif uniquement lors des premiers essais, au moment où le sujet est en phase d'apprentissage (Van Horn et al., 1998). L'apprentissage procédural intervient dans les essais subséquents pour libérer les ressources nécessaires à la découverte du parcours.

Les fonctions motrices sont sollicitées dans diverses tâches de type procédural. On peut noter, par exemple, le dessin en miroir (e.g. Schnider et al., 1995), la tâche de TRS (e.g. Brown et al., 2009; Seger, 1994) ou encore les tâches d'adaptation sensorimotrice (e.g. Krebs et al., 2001; Soliveri et al., 1997). Les tâches de labyrinthe caché se distinguent de ces dernières, car elles sollicitent à la fois des processus moteurs et cognitifs, ce qui se rapprocherait davantage des applications de la mémoire procédurale dans la vie courante. Dans les trois expériences proposées, on aura donc recours au Groton Maze Learning Test (GMLT), une tâche informatisée de labyrinthe caché dont la composante procédurale a été documentée empiriquement (Boulanger et al., 2006). [Une description détaillée de cet instrument est présentée dans l'Expérience 1.] Cette tâche s'effectue sur un écran tactile et son fonctionnement s'apparente aux nouvelles technologies utilisées dans la vie courante (comme avec une tablette ou un téléphone intelligent, par exemple). Il s'agit donc d'une tâche originale et écologiquement valide.

1.7. Objectifs de l'étude

Trois expériences sont proposées visant à mieux cerner divers aspects en lien avec la consolidation des nouvelles habiletés. La première étude avait pour objectif de mieux comprendre le phénomène d'interférence en précisant les conditions dans lesquelles il intervient et les mécanismes qui le sous-tendent. La seconde visait à déterminer dans quelle mesure le vieillissement joue sur la consolidation à long terme d'une nouvelle habileté. Enfin, la troisième étude visait à préciser dans quelle mesure un système dopaminergique défaillant, tel qu'on le note dans la MP, influe sur la consolidation d'une nouvelle habileté. On a eu recours, dans ces trois études, à une tâche de labyrinthe caché qui nécessite de découvrir le bon parcours en déplaçant un curseur du coin supérieur gauche vers le coin inférieur droit sur un écran tactile. Les sujets ont été rencontrés et évalués à deux reprises, à trois mois d'intervalle.

CHAPITRE II

INTERFERENCE DANS L'APPRENTISSAGE ET CONSOLIDATION D'UNE HABILETE

2.1. Introduction

On sait que, dans les heures qui suivent un nouvel apprentissage, la trace mnésique de l'habileté nouvellement acquise demeure fragile et vulnérable à l'interférence. Un nouvel apprentissage peut donc être gêné si on tente d'apprendre une seconde tâche dans les minutes qui suivent la période d'entraînement (Brashers-Krug et al., 1996; Walker et al., 2003). Même si ce phénomène d'interférence a été rapporté à quelques reprises, on ne connaît pas encore bien les conditions dans lesquelles il intervient.

Diverses explications ont été proposées pour mieux comprendre ce phénomène d'interférence. Certains auteurs ont avancé l'idée que pour qu'il y ait interférence dans la consolidation d'un nouvel apprentissage, il faudrait que la nouvelle tâche soit une version alternative de la tâche initiale (Brashers-Krug et al., 1996; Goedert & Willingham, 2002; Shadmehr & Brashers-Krug, 1997). D'autres vont plus loin et proposent que l'interférence est plutôt attribuable à un chevauchement des réseaux neuronaux impliqués dans chacun des apprentissages (Bays, Flanagan, & Wolpert, 2005; Dudai, 2004; Lundbye-Jensen, Petersen, Rothwell, & Nielsen, 2011; Robertson, 2012; Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004). Ce chevauchement entraînerait alors une compétition pour l'utilisation des ressources cérébrales et l'apprentissage de la deuxième tâche empêcherait la consolidation de la première, en

perturbant les mécanismes neuronaux toujours actifs à la suite de l'entraînement. L'étude menée par Muellbacher et al. (2002) appuie cette idée. Ces auteurs ont utilisé la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) pour gêner l'activité cérébrale qui se poursuit dans certaines régions du cortex à la suite de l'entraînement. La rTMS est une technique non invasive qui consiste à appliquer des impulsions magnétiques de façon répétitive à une région spécifique du cortex. Ces impulsions modifient l'activité des neurones situés dans le champ magnétique, ce qui permet alors de recueillir de l'information sur leur rôle fonctionnel. Les résultats ont montré que la rTMS appliquée au niveau du cortex moteur primaire gênait la consolidation d'un apprentissage moteur simple (développer une force de préhension précise) en plus d'annuler les gains acquis durant l'entraînement. Lorsque la rTMS était appliquée six heures après la fin de l'entraînement, aucun effet délétère sur la consolidation n'a été observé et la performance des sujets est demeurée stable.

Bien que quelques études considèrent que l'interférence serait attribuable à un chevauchement des réseaux neuronaux, d'autres y voient un autre mécanisme en jeu (T. D. Lee & Magill, 1983; Shea & Morgan, 1979; D. A. Simon & Bjork, 2001). En effet, si l'interférence était attribuable à un chevauchement des réseaux neuronaux, le fait de passer d'une tâche à l'autre durant l'entraînement devrait empêcher la consolidation des deux apprentissages. Cependant, cette hypothèse trouve peu d'appui dans la littérature. Au contraire, le fait de passer d'une tâche à l'autre durant un entraînement favorise la consolidation de séquences motrices comparativement à un entraînement où les deux tâches sont apprises de façon successive (T. D. Lee & Magill, 1983; Shea & Morgan, 1979). Dans leur étude, Simon et Bjork (2001) ont comparé l'impact de ces deux méthodes d'entraînement sur l'apprentissage et la consolidation de trois courtes séquences motrices de cinq items. Dans la première condition, les trois séquences étaient présentées de façon successive, alors que dans la deuxième, les sujets passaient fréquemment d'une séquence à l'autre. Ces auteurs ont montré que le fait de varier fréquemment les séquences durant la période

d'entraînement engendrait une meilleure rétention des trois séquences lors du post-test 24 heures plus tard.

D'autres auteurs ont avancé l'idée que le phénomène d'interférence serait expliqué par une difficulté à former des représentations mnésiques spécifiques à chaque tâche (Robertson, 2004). L'étude menée par Osu, Hirai, Yoshioka et Kawato (2004) appuie cette idée. Ces auteurs ont soumis des sujets sains à une tâche d'adaptation sensorimotrice dans laquelle ils devaient atteindre une cible alors qu'un champ de force faisait dévier les mouvements de leur main. Une première déviation, appliquée dans le sens horaire, était associée à un fond d'écran rouge et une seconde déviation, appliquée dans le sens antihoraire, était associée à un fond d'écran bleu. Lorsqu'ils ont été évalués une seconde fois, 24 heures après l'entraînement, les sujets avaient consolidé les deux tâches et aucun effet d'interférence n'a été observé. Ces auteurs soutiennent qu'en faisant varier un élément dans le contexte d'apprentissage, les sujets prennent davantage conscience des différences entre les tâches, ce qui diminue l'interférence. Malgré des résultats préliminaires intéressants, l'idée selon laquelle une variation dans le contexte d'apprentissage atténue le phénomène d'interférence a été très peu explorée.

On constate que, même si le phénomène d'interférence a souvent été rapporté, on connaît encore mal son fonctionnement. L'effet de deux conditions d'interférence sur la consolidation d'une tâche de labyrinthe caché a été examiné ici. Dans la première condition, la tâche successive était une version alternative de la tâche de labyrinthe. Dans la seconde, la tâche successive s'apparentait à la tâche initiale, mais elle pouvait clairement être différenciée. On devrait ainsi améliorer notre compréhension du phénomène d'interférence en précisant certaines des conditions dans lesquelles il intervient. Dans la mesure où on observe une interférence de la deuxième tâche, cela pourrait alors nous permettre de jeter un peu de lumière sur la nature des systèmes possiblement impliqués.

2.2. Méthodologie

2.2.1. Participants

Quarante-sept sujets sains, âgés de 18 à 30 ans, ont été recrutés à l'Université du Québec à Montréal (UQAM). Ils ont été assignés aléatoirement à l'un de trois groupes expérimentaux (Contrôle, Interférence semblable, Interférence différente), appariés selon l'âge, la scolarité et le sexe. Tous les participants avaient préalablement complété un court questionnaire visant à recueillir certaines données cliniques et sociodémographiques. Les sujets retenus sont ceux qui n'ont rapporté aucun antécédent de nature neurologique ou psychiatrique et qui ne prenaient pas de drogue ou de médicament susceptible d'influencer leur performance. Tous les sujets ont signé un formulaire de consentement libre et éclairé et ils n'ont pas été rémunérés pour leur participation. Cette étude a été réalisée avec l'approbation du comité d'éthique du département de psychologie de l'UQAM (voir Annexe A). Le Tableau 1 présente les caractéristiques sociodémographiques des sujets qui ont participé à cette expérience.

2.2.2. Équipement et tests

Groton Maze Learning Test. L'apprentissage d'une nouvelle habileté a été évalué à l'aide du GMLT (Snyder, Bednar, Cromer, & Maruff, 2005). Il s'agit d'une tâche tactile informatisée de labyrinthe caché qui mesure la mémoire de travail spatiale, la gestion des erreurs et l'apprentissage procédural (Boulanger et al., 2006; Pietrzak et al., 2008). Le labyrinthe est constitué d'une matrice de cases grises, de taille 10 X 10. Le sujet doit découvrir le bon parcours – constitué de 28 déplacements – en déplaçant un curseur du coin supérieur gauche vers le coin inférieur droit sur un écran tactile. Les retours en arrière et les déplacements obliques ne sont pas autorisés. Lorsque le curseur est déplacé vers une mauvaise case, une bande rouge apparaît dans le haut et

Tableau 1

Caractéristiques sociodémographiques des participants de l'expérience 1

	Contrôle	Interférence semblable	Interférence différente	<i>p</i>
	n=17	n=16	n=14	
Âge (années)	24,35 ± 3,08	24,81 ± 3,64	24,50 ± 3,63	<i>p</i> >0.05
Scolarité (années)	16,24 ± 2,86	15,31 ± 3,11	15,21 ± 2,08	<i>p</i> >0.05
Sexe	8H/9F	8H/8F	6H/8F	<i>p</i> >0.05

Note : moyenne ± écart-type

le bas de l'écran et une erreur légale est enregistrée. Le sujet doit alors retourner sur la case précédente avant de poursuivre. Lorsque le déplacement est bon, les bandes passent au vert. Une erreur de persévération est enregistrée lorsque le sujet effectue deux fois la même erreur légale. Une erreur de bris de consigne est comptabilisée lorsque le participant oublie de retourner sur la case précédente avant de poursuivre ou lorsqu'il effectue un déplacement non autorisé (retour en arrière, déplacement oblique). Au moment de l'administration, une courte période de pratique non chronométrée est allouée au participant afin qu'il puisse se familiariser avec la tâche et le matériel informatique. Lorsqu'il est prêt, le participant débute la tâche et complète cinq essais du même parcours.

Des analyses de corrélation canonique ont révélé un lien significatif entre les mesures de performance du GMLT et une tâche procédurale bien connue, soit la Tour de Toronto (Boulanger et al., 2006). De plus, la période d'entraînement a été limitée à cinq essais puisqu'il a été montré qu'à partir du sixième essai, les sujets ne commettent presque plus d'erreurs légales (Boulanger et al., 2006). La Figure 3 illustre l'écran tactile du GMLT avec un exemple de parcours à découvrir.

Version modifiée des blocs de Corsi. L'épreuve des blocs de Corsi est généralement employée pour évaluer l'intégrité de la mémoire de travail visuo-spatiale (Corsi, 1972). Dans la version originale, neuf cubes sont disposés aléatoirement sur une planche qui fait face au sujet et l'expérimentateur touche les cubes suivant une séquence particulière que le sujet doit reproduire.

Dans la présente expérience, une version modifiée de cette tâche a été exécutée. La Figure 4 illustre la planche de dix cubes qui a été utilisée pour cette épreuve. À l'instar du GMLT, l'objectif était de découvrir la bonne séquence à reproduire en se basant sur le feedback reçu. Le point de départ et le point d'arrivée sont d'abord indiqués au sujet. Puis, c'est par essai-erreur que le sujet identifie la bonne séquence

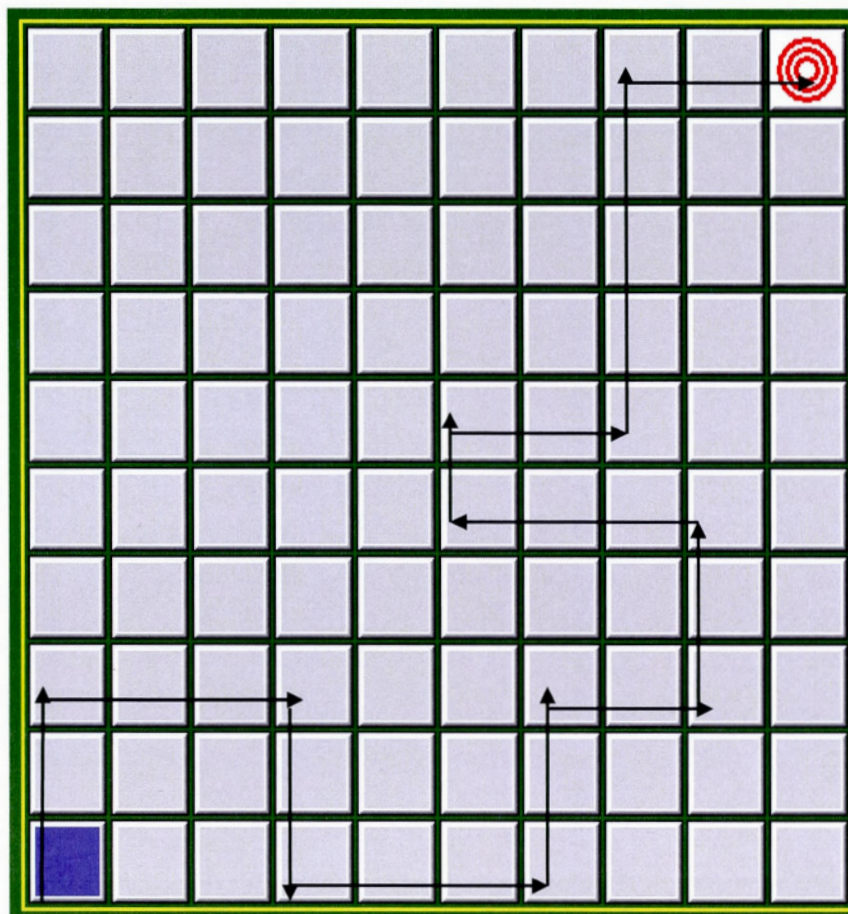


Figure 3. Écran tactile du GMLT avec un exemple de parcours à découvrir.

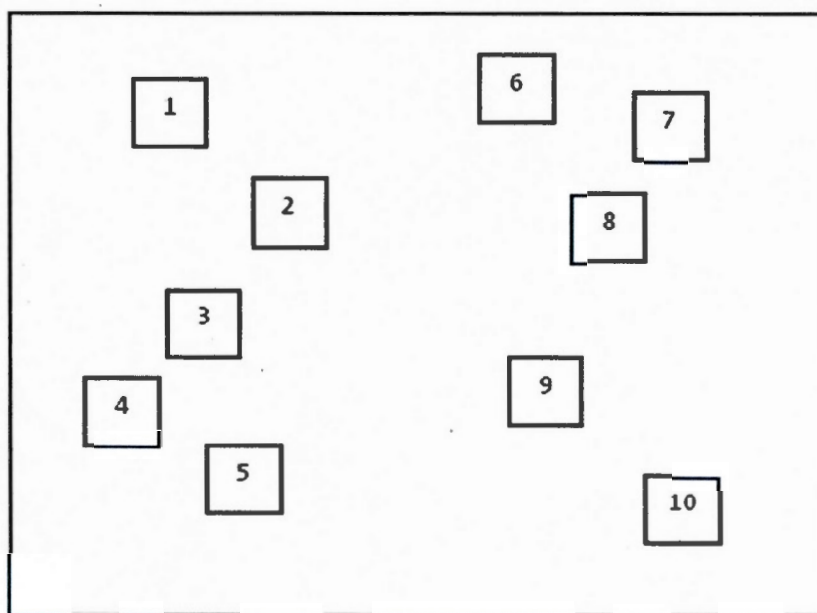


Figure 4. Planche utilisée pour l'épreuve modifiée des blocs de Corsi (les numéros des cubes sont indiqués ici à titre d'illustration).

qui mène au point d'arrivée. Lorsqu'un mauvais déplacement est effectué, le participant doit obligatoirement retourner sur la case précédente avant d'essayer une autre option et une erreur légale est comptabilisée. Une erreur de persévération est enregistrée lorsque le sujet effectue deux fois la même erreur légale. Si le sujet oublie de retourner sur la case précédente avant de poursuivre, il y a une erreur de bris de consigne. Le sujet dispose de cinq essais pour découvrir la bonne séquence et améliorer sa performance. La période d'entraînement a été fixée à cinq essais afin que l'apprentissage du GMLT et celui de la tâche modifiée des blocs de Corsi soient équivalents. La séquence des cubes à découvrir était constituée de l'ordre suivant : 1-2-6-8-7-3-5-4-9-10. La Figure 5 illustre la perspective du sujet et celle de l'expérimentateur pour cette épreuve.

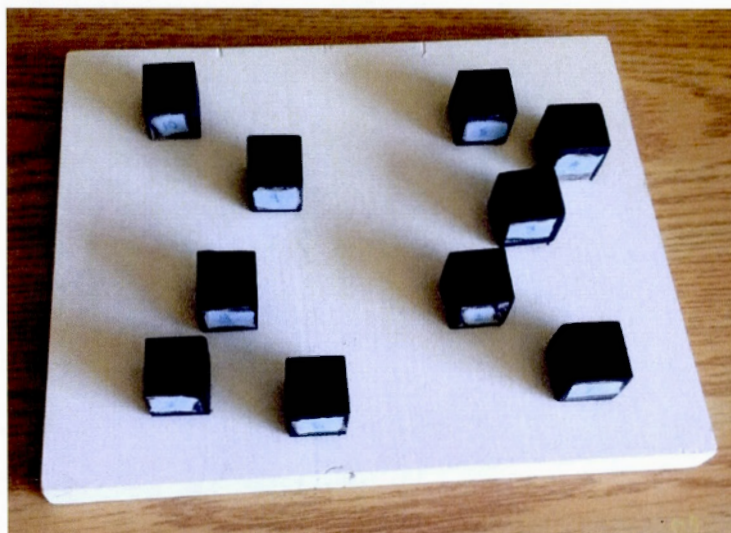
2.2.3. Méthode

Les sujets ont été rencontrés et évalués à deux reprises, à trois mois d'intervalle. Lors de la première séance, tous les sujets ont complété une première version du GMLT (GMLT version A). Les sujets des groupes Interférence semblable et Interférence différente ont ensuite été soumis à l'une de deux conditions d'interférence. Ceux du groupe Interférence semblable ont appris et complété un deuxième parcours du GMLT cinq minutes après l'apprentissage de la première version (GMLT version B). Quant à ceux du groupe Interférence différente, ils ont complété la version modifiée des blocs de Corsi cinq minutes après l'apprentissage du GMLT. Trois mois plus tard, lors de la deuxième séance, tous les sujets ont à nouveau complété la première version du GMLT (GMLT version A). La Figure 6 illustre le devis expérimental suivi.

2.2.4. Analyse des données

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique SPSS (IBM SPSS Statistics 20). Le seuil de signification a été fixé à 0,05 et seuls les résultats

a.



b.

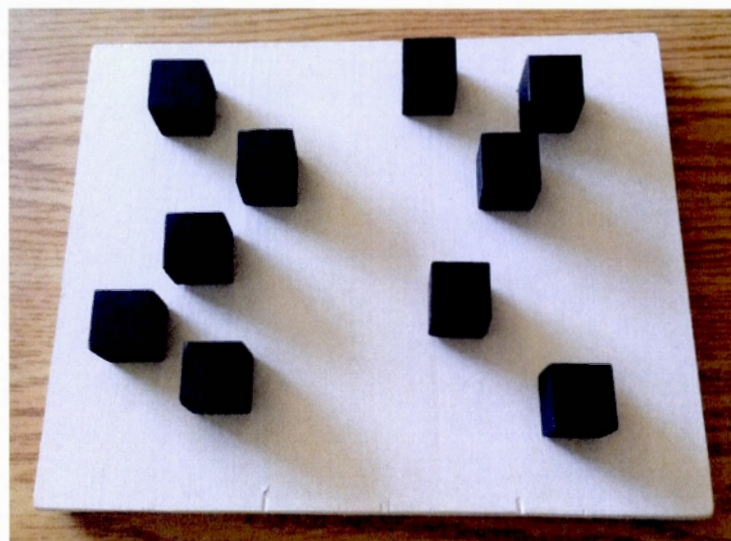


Figure 5. Perspective de l'expérimentateur (a) et du sujet (b) dans l'épreuve modifiée des blocs de Corsi.

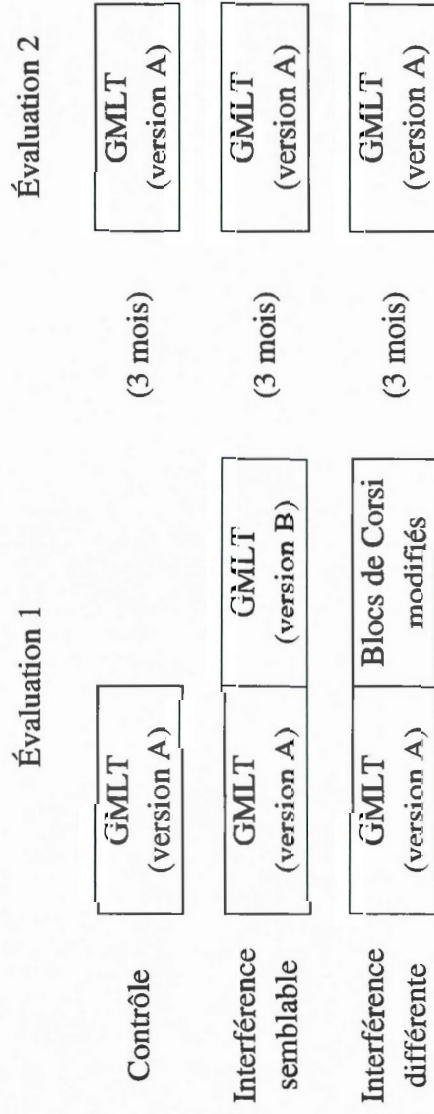


Figure 6. Devis expérimental de l'Expérience 1.

significatifs et pertinents pour l'interprétation ont été rapportés. La performance des sujets au GMLT a été examinée au moyen d'une analyse de variance multivariée (MANOVA) à trois facteurs (INTERFÉRENCE : Contrôle, Interférence semblable, Interférence différente; TEMPS : Évaluation 1, Évaluation 2; ESSAI : 1^{er}, 5^e) et à mesures répétées sur les deux derniers. Les effets significatifs ont été évalués par des analyses de variance (ANOVA) pour chaque mesure. Les variables dépendantes sont le temps mis pour compléter le parcours et le nombre d'erreurs légales commises. Afin d'assurer la normalité des distributions, on a appliqué une transformation logarithmique aux mesures de temps de parcours et une transformation racine carrée aux mesures d'erreurs légales.

Des MANOVAs ont ensuite été exécutées afin de préciser l'influence des différentes conditions d'interférence sur la consolidation du GMLT. On a d'abord exécuté une MANOVA à deux facteurs (INTERFÉRENCE; CONSOLIDATION : 1^{er} essai Évaluation 1, 1^{er} essai Évaluation 2) et à mesures répétées sur le second afin de comparer la performance des sujets au premier essai de chaque période d'évaluation. Une MANOVA à deux facteurs (INTERFÉRENCE; CONSOLIDATION : 5^e essai Évaluation 1, 5^e essai Évaluation 2) et à mesures répétées sur le second a aussi été menée afin de comparer la performance des sujets au 5^e essai de chaque évaluation. Enfin, pour évaluer l'influence de la condition d'interférence sur la consolidation hors-ligne, on a eu recours à une MANOVA à deux facteurs (INTERFÉRENCE; CONSOLIDATION : 5^e essai Évaluation 1, 1^{er} essai Évaluation 2) et à mesures répétées sur le deuxième.

2.3. Résultats

La première MANOVA avait pour objectif de préciser l'influence des différentes conditions d'interférence sur l'apprentissage et la consolidation du GMLT (GMLT

version A). La MANOVA a révélé un effet de temps [$F(2,43)=36,28, p<0,001, \eta^2=0,63$], indiquant que, globalement, les sujets ont été plus rapides [$F(1,44)=52,85, p<0,001, \eta^2=0,54$] et ils ont commis moins d'erreurs légales [$F(1,44)=66,85, p<0,001, \eta^2=0,60$] lors de la seconde évaluation. Un effet d'essai a également été révélé [$F(2,43)=429,68, p<0,001, \eta^2=0,95$]. Ce résultats suggère que les sujets ont bel et bien appris la tâche, car ils ont été plus rapides [$F(1,44)=419,20, p<0,001, \eta^2=0,90$] et ils ont commis moins d'erreurs légales [$F(1,44)=845,47, p<0,001, \eta^2=0,94$] au fil des essais. Ces effets sont cependant qualifiés par une interaction TEMPS X ESSAI [$F(2,43)=4,33, p=0,019, \eta^2=0,17$]. Les ANOVAs effectuées a posteriori ont montré que cette interaction n'était significative que pour le nombre d'erreurs légales commises [$F(1,44)=8,84, p=0,005, \eta^2=0,16$], suggérant que, pour cette mesure, la courbe d'apprentissage des trois groupes de sujets était plus prononcée lors de la première session d'évaluation.

L'analyse suivante visait à comparer la performance des sujets au 1^{er} essai de chaque session d'évaluation. La MANOVA a révélé un effet de consolidation [$F(2,43)=38,39, p<0,001, \eta^2=0,64$] et les ANOVAs effectuées a posteriori ont montré que les sujets ont été plus rapides [$F(1,44)=59,89, p<0,001, \eta^2=0,57$] et qu'ils ont commis moins d'erreurs légales [$F(1,44)=65,86, p<0,001, \eta^2=0,59$] au premier essai de la seconde évaluation comparativement au premier essai de la première évaluation.

Pour ce qui est de l'analyse visant à comparer la performance des sujets au dernier essai de chaque session, la MANOVA a aussi révélé un effet de consolidation [$F(2,43)=9,08, p<0,001, \eta^2=0,30$], suggérant que les sujets ont été plus rapides [$F(1,44)=16,47, p<0,001, \eta^2=0,27$] et qu'ils ont commis moins d'erreurs légales [$F(1,44)=14,03, p<0,001, \eta^2=0,24$] au cinquième essai de la seconde évaluation comparativement au cinquième essai de la première.

La dernière analyse avait pour objectif de préciser l'influence de la condition d'interférence sur la consolidation hors-ligne. La MANOVA a révélé un effet de consolidation [$F(2,43)=121,89, p<0,001, \eta^2=0,85$] et les ANOVAs effectuées a posteriori ont indiqué que les sujets n'ont pas bénéficié des gains hors ligne. Ils ont été plus lents [$F(1,44)=161,98, p<0,001, \eta^2=0,78$] et ils ont commis davantage d'erreurs légales [$F(1,44)=243,87, p<0,001, \eta^2=0,84$] au premier essai de la seconde évaluation comparativement au cinquième essai de la première évaluation.

En résumé, les résultats montrent que les trois groupes de sujets ont appris et consolidé la tâche de labyrinthe caché. Cependant, l'absence d'un effet d'interférence dans l'ensemble des analyses indique que la nature de ces interférences, qu'elle soit de nature semblable ou différente, n'a pas influencé la performance des jeunes adultes qui ont participé à cette expérience. Les Figures 7 et 8 illustrent la performance des trois groupes de sujets au GMLT (GMLT version A) pour les deux périodes d'évaluation.

2.4. Discussion

L'objectif de la présente expérience était de mieux comprendre le phénomène d'interférence en précisant les conditions dans lesquelles il intervient. Nous avons examiné l'effet de deux conditions d'interférence sur la consolidation d'une tâche de labyrinthe caché. La première comprenait une version alternative du GMLT, la seconde incluait une version modifiée des blocs de Corsi. Les sujets ont été rencontrés et évalués à deux reprises, à trois mois d'intervalle.

Les résultats ont montré que les sujets ont été plus rapides et qu'ils ont commis moins d'erreurs légales au début de la deuxième session d'évaluation comparativement au début de la première. L'effet de pratique de la première session est donc encore observé après un intervalle de trois mois, indiquant que la consolidation du GMLT a

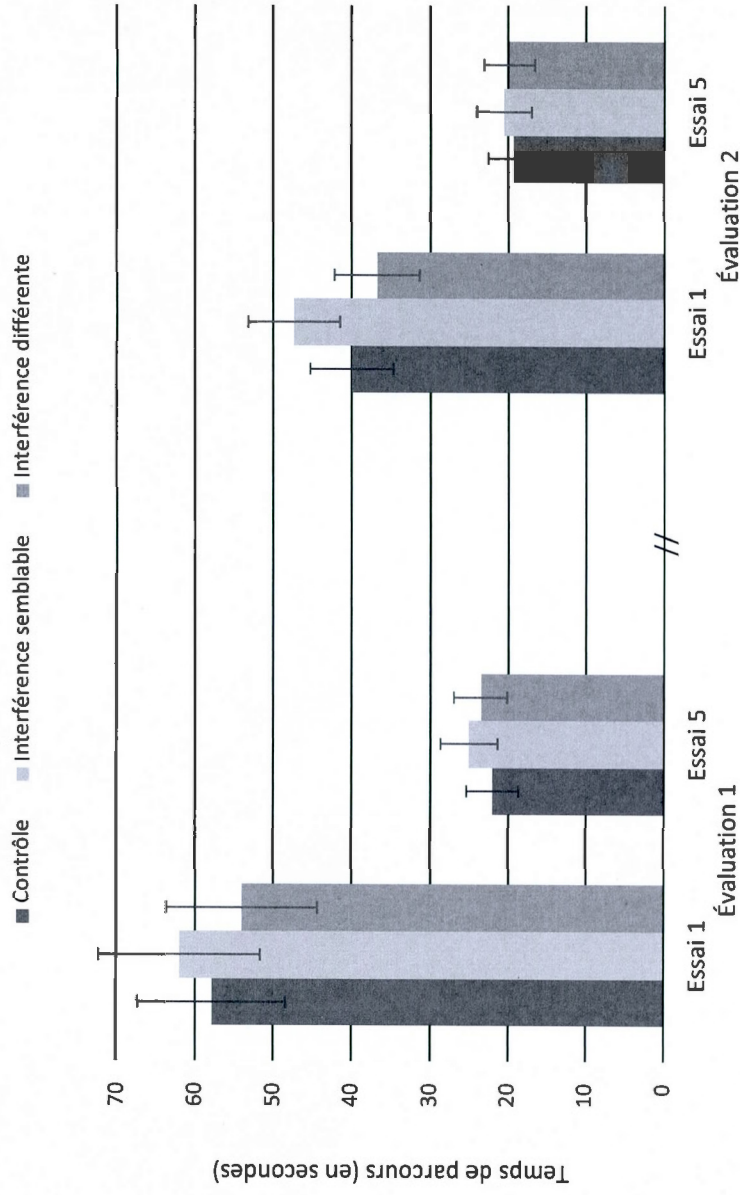


Figure 7. Durée du parcours du GMLT des trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).

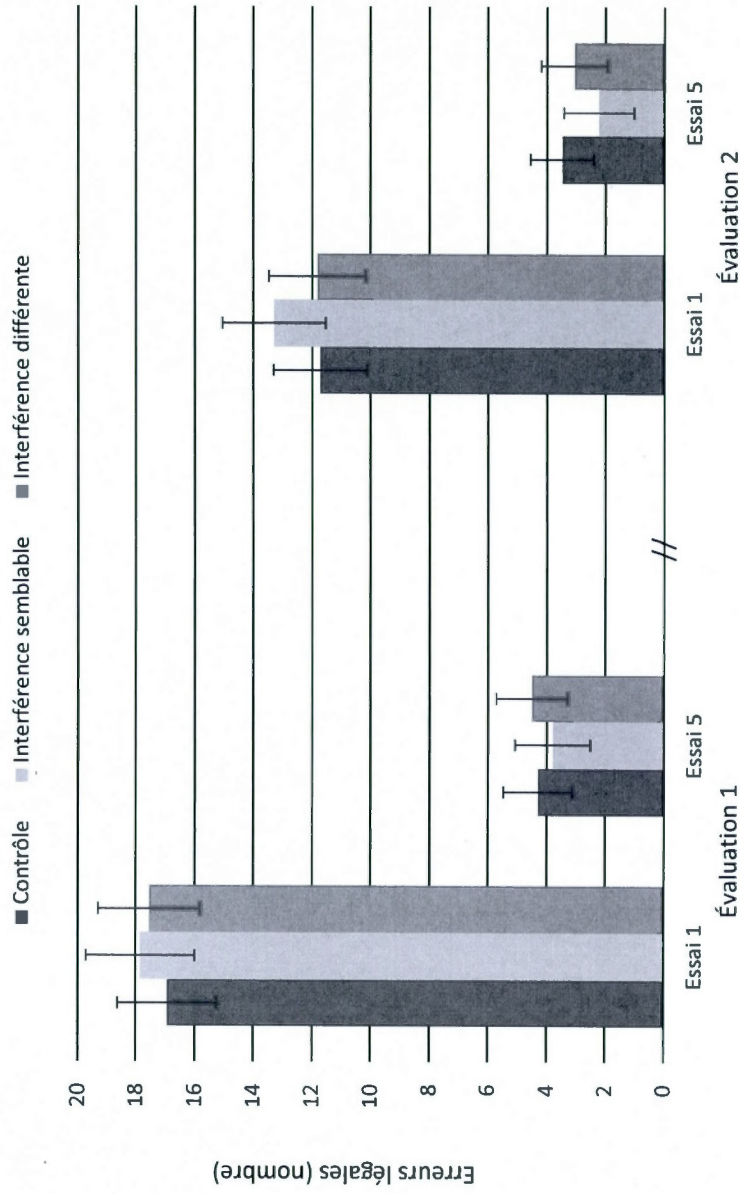


Figure 8. Nombre d'erreurs légales commises au GMLT par les trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).

bien eu lieu. De façon intéressante, la nature de l'interférence, qu'elle soit de nature semblable ou différente, n'a pas influencé la performance des jeunes adultes qui ont participé à cette expérience. En effet, après un intervalle de trois mois, le niveau de rétention de la tâche de labyrinthe s'est révélé équivalent dans les trois conditions expérimentales. Ceci laisse croire que la nature des habiletés apprises durant une période d'entraînement a peu d'influence sur le phénomène d'interférence.

L'apprentissage successif de deux tâches similaires ne gênerait donc pas nécessairement la consolidation de cette dernière, tel que suggéré par certains auteurs (Brashers-Krug et al., 1996; Goedert & Willingham, 2002; Shadmehr & Brashers-Krug, 1997).

Cette expérience permet également de jeter un peu de lumière sur la nature des mécanismes possiblement impliqués dans le phénomène d'interférence. En effet, les résultats vont à l'encontre de l'idée selon laquelle l'interférence entre deux apprentissages serait attribuable à un chevauchement des réseaux neuronaux (Bays et al., 2005; Dudai, 2004; Lundbye-Jensen et al., 2011; Robertson, 2012; Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004). Si cette idée s'était révélée exacte, l'apprentissage d'une seconde version du GMLT (GMLT version B) aurait causé une interférence dans la consolidation de la première version (GMLT version A), en perturbant les mécanismes neuronaux toujours actifs à la suite du premier apprentissage. Ces deux apprentissages sollicitent nécessairement les mêmes réseaux neuronaux puisqu'il s'agit de deux versions alternatives d'une même tâche. Cependant, la nature de l'interférence n'a pas influencé la performance des participants au GMLT.

Les résultats vont également à l'encontre de l'idée selon laquelle l'interférence entre deux tâches concurrentes est atténuée lorsque le sujet est en mesure de différencier les tâches et de former des représentations mnésiques qui leur sont spécifiques. Si cette idée s'était révélée exacte, les sujets dans la condition d'interférence semblable auraient eu plus de difficulté à consolider leur performance au GMLT (GMLT

version A) que ceux dans la condition d'interférence différente – puisque c'est dans la première condition que les tâches étaient le moins distinctes. Cependant, les trois groupes se sont révélés équivalents en ce qui a trait à la consolidation du GMLT (GMLT version A). Par ailleurs, il aurait été intéressant d'ajouter une mesure dans laquelle les sujets quantifient la différence qu'ils ont perçue entre les tâches concurrentes. En effet, il est probable que, contrairement à ce qui était attendu, les sujets aient été en mesure de bien distinguer les deux tâches dans les conditions d'interférence. Ceci leur aurait permis de former des représentations mnésiques spécifiques à chacun des apprentissages et, par conséquent, de réduire l'effet d'interférence.

Les résultats de cette expérience nous portent à croire que d'autres mécanismes ou systèmes pourraient aussi être impliqués dans le phénomène d'interférence. Des études récentes montrent que le cortex préfrontal pourrait être responsable de ce phénomène (D. A. Cohen & Robertson, 2011; Costanzi, Saraulli, Rossi-Arnaud, Aceti, & Cestari, 2009; T. G. Lee, Blumenfeld, & D'Esposito, 2013). Par exemple, chez le rongeur, Costanzi et al. (2009) ont montré qu'une lésion au niveau du cortex préfrontal diminuait considérablement l'effet d'interférence entre deux apprentissages (une tâche dans laquelle on observe le temps mis pour franchir une porte et une tâche dans laquelle on observe le temps passé à découvrir un nouvel objet). Dans cette perspective, certains auteurs ont avancé l'idée que le cortex préfrontal – plus particulièrement le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) – exerce un contrôle sur les traces mnésiques des nouveaux apprentissages en assurant une forme de communication entre elles (Robertson, 2012). Cette communication aurait un rôle fonctionnel, soit extraire les aspects qui sont communs à plusieurs apprentissages, mais elle pourrait également être responsable du phénomène d'interférence si les traces mnésiques se confondent (D. A. Cohen & Robertson, 2011). Ceci pourrait expliquer, du moins en partie, pourquoi les jeunes enfants sont moins sensibles à l'interférence que les adolescents et les adultes (Dorfberger et al., 2007). En effet, le

CPFDL atteint sa maturité plus tardivement (Casey, Giedd, & Thomas, 2000). En conséquence, un CPFDL sous-développé serait susceptible de limiter la communication entre les traces mnésiques et, par conséquent, de diminuer l'interférence entre les apprentissages.

Dans la présente expérience, on peut penser que les tâches concurrentes n'ont pas interféré avec la consolidation du GMLT (GMLT version A) puisque le CPFDL était déjà sollicité par d'autres processus cognitifs durant l'apprentissage de la tâche de labyrinthe. En effet, on sait que le CPFDL est particulièrement activé lors de la découverte du bon parcours dans une tâche de labyrinthe caché (Flitman et al., 1997; Van Horn et al., 1998). Cette activation frontale reflète l'implication de la mémoire de travail spatiale et des fonctions exécutives. Puisque le CPFDL était particulièrement sollicité lors des premiers essais, on peut penser qu'il n'a pas été en mesure d'assurer la communication entre les traces mnésiques des deux apprentissages. Ceci aurait eu comme effet d'atténuer l'influence de l'interférence entre ces apprentissages.

Aussi, on peut penser que, lorsqu'il y a interférence, le système procédural fait appel au système déclaratif pour apprendre et consolider la tâche concurrente, comme c'est le cas lorsque le système procédural est défaillant (J. R. Simon, Vaidya, Howard, & Howard, 2011). Ceci aurait donc pour conséquence de limiter les effets d'interférence. Cependant, comme certaines tâches ne peuvent pas être acquises autrement que de façon procédurale, on documente alors un phénomène d'interférence plus prononcé pour ces tâches particulières.

Enfin, certains aspects méthodologiques pourraient expliquer l'absence d'interférence. On remarque que la consolidation de la tâche de labyrinthe a bien eu lieu. Cependant, il est probable que les sujets n'aient pas atteint un niveau de performance suffisant pour la consolider de façon optimale. En effet, Hauptmann et

al. (2005) ont montré que, pour bénéficier des gains hors-ligne sur une tâche de discrimination perceptuelle, la performance des sujets devait être stable au terme de la séance d'entraînement – c'est-à-dire que la pratique supplémentaire n'entraînait aucun gain de performance. Après cinq parcours consécutifs du labyrinthe, on ne sait pas si cet effet de stabilité a été atteint. On peut donc avancer l'idée que le phénomène d'interférence est relativement faible si le sujet n'atteint pas cet effet de stabilité durant la session d'entraînement sur une tâche particulière.

Cette expérience a permis d'améliorer notre compréhension du phénomène d'interférence en précisant les conditions dans lesquelles il intervient et en clarifiant la nature des systèmes possiblement impliqués. En effet, les résultats suggèrent que ce phénomène n'est pas nécessairement attribuable à un chevauchement des réseaux neuronaux, ni à une difficulté à former des représentations mnésiques spécifiques à chacun des apprentissages. Cependant, une communication entre les traces mnésiques, assurée par le CPF DL, pourrait être à la base de ce phénomène. Une meilleure compréhension du phénomène d'interférence est nécessaire afin de pouvoir, éventuellement, développer des stratégies pour limiter, voire même éliminer l'interférence et ainsi améliorer la rétention à long terme.

CHAPITRE III

APPRENTISSAGE ET CONSOLIDATION D'UNE HABILETE DANS LE VIEILLISSEMENT NORMAL

3.1. Introduction

La population mondiale vieillit. Si la tendance se maintient, les personnes âgées de 60 ans et plus devraient représenter 22% de la population mondiale en 2050 (Organisation mondiale de la santé, 2014). Le vieillissement de la population entraîne plusieurs préoccupations reliées, entre autres, au coût des soins et à la qualité de vie des individus âgés. Il devient alors pertinent d'améliorer notre compréhension du vieillissement afin de mieux connaître les contraintes cognitives des sujets âgés.

Sur le plan cognitif, certaines fonctions semblent préservées dans le vieillissement normal, voire même améliorées. Les habiletés verbales, les habiletés numériques et les connaissances générales figurent parmi ces fonctions (Deary et al., 2009). Cependant, le vieillissement est généralement caractérisé par une diminution des performances cognitives dans plusieurs domaines. Ce déclin n'est pas homogène : certaines fonctions commencent à se détériorer plus tôt et le déclin n'est pas nécessairement linéaire (Christensen, 2001). L'attention, les fonctions exécutives, le raisonnement et la vitesse de traitement sont souvent affectées par le vieillissement (Deary et al., 2009; Salthouse, 2004, 2010) et la mémoire est l'une des composantes les plus vulnérables. Il est bien établi que la mémoire déclarative est sensible aux effets du vieillissement normal (Deary et al., 2009; Salthouse, 2010). Toutefois,

l'impact du vieillissement normal sur l'apprentissage de type procédural reste encore à préciser.

On sait que le vieillissement engendre des changements fonctionnels et structuraux du cerveau. Par exemple, on observe une expansion des ventricules cérébraux, une diminution du volume dans certaines structures (dont l'hippocampe, le striatum et le cortex préfrontal) et une diminution de la plasticité cérébrale (Craik & Salthouse, 2000; Raz et al., 2005; Tisserand & Jolles, 2003). Des changements fonctionnels sont également rapportés, notamment en ce qui a trait au système dopaminergique nigro-strié (De Keyser et al., 1990; Fearnley & Lees, 1991; Hubble, 1998; Reeves et al., 2002). On observe, entre autres, une réduction du nombre de neurones dopaminergiques dans la SNpc, une diminution de l'activité de l'enzyme de biosynthèse de la DA – la tyrosine hydroxylase – et une diminution de nombre de récepteurs D1 et D2 dans le striatum (Hubble, 1998; Reeves et al., 2002). D'autres systèmes neurochimiques sont également affectés par le vieillissement, dont le système sérotoninergique (Yamamoto et al., 2002) et le système glutaminergique (Chang, Jiang, & Ernst, 2009). On remarque que plusieurs changements fonctionnels et structuraux surviennent dans les systèmes associés à la consolidation des habiletés, indiquant ainsi la pertinence d'étudier l'influence du vieillissement sur la consolidation d'une nouvelle habileté.

D'une part, certaines études montrent que les sujets âgés sont moins efficaces que les jeunes adultes pour acquérir de nouvelles habiletés (Coats et al., 2013; Daselaar, Rombouts, Veltman, Raaijmakers, & Jonker, 2003; Head, Raz, Gunning-Dixon, Williamson, & Acker, 2002; Hubert et al., 2009; Janacek et al., 2012). L'étude menée par Boulanger et al. (2006) abonde en ce sens. À l'aide d'une tâche informatisée de labyrinthe caché, ces auteurs ont montré que les sujets âgés apprenaient la tâche moins rapidement que les jeunes adultes. De plus, Coats et al. (2013) soutiennent que les effets du vieillissement sur l'apprentissage d'une nouvelle

habileté sont très significatifs. Dans leur étude, les sujets âgés ont été deux fois moins efficaces que les jeunes adultes pour apprendre une tâche de coordination visuelle qui consistait à produire des mouvements rythmiques.

D'autre part, la capacité à apprendre une nouvelle habileté semble préservée dans le vieillissement normal (Brown et al., 2009; Churchill et al., 2003). À l'aide d'une tâche de TRS, Brown et al. (2009) ont montré que, même si les sujets âgés avaient un temps de réaction plus lent que les jeunes adultes, leurs courbes d'apprentissage étaient similaires.

Ces divergences pourraient être expliquées, du moins en partie, par le fait que des systèmes cognitifs différents sont sollicités pour chacune des tâches utilisées. En plus du système procédural, l'acquisition de certaines habiletés nécessite l'implication de diverses fonctions cognitives, telles la mémoire déclarative, les fonctions exécutives, la mémoire de travail et l'attention. Les composantes cognitives spécifiques à chacune de ces tâches pourraient donc influencer la performance des personnes âgées. Plus les systèmes cognitifs qui sont touchés dans le vieillissement normal sont sollicités, plus les personnes âgées auraient de la difficulté à apprendre ces habiletés (Head et al., 2002).

Les effets du vieillissement sur la consolidation d'une nouvelle habileté ont été peu investigués, mais les premiers résultats suggèrent une atteinte des processus de consolidation chez les personnes âgées (Nemeth & Janacsek, 2011; Roig, Ritterband-Rosenbaum, Lundbye-Jensen, & Nielsen, 2014; Yan, Abernethy, & Li, 2010). Yan et al. (2010) ont comparé la performance de deux groupes de sujets âgés – l'un avec des déficits cognitifs légers et l'autre sans – à celle d'un groupe de jeunes adultes sur une tâche motrice qui consistait à atteindre une cible le plus rapidement possible. La performance des personnes âgées en santé et celle des jeunes adultes se sont révélées équivalentes, mais les personnes âgées qui avaient un déficit cognitif léger ont eu plus

de difficulté à acquérir cette nouvelle habileté. Cependant, les sujets âgés (avec ou sans déficit cognitif) n'ont pas bénéficié des gains hors-ligne 24 ou 48 heures après la séance d'entraînement alors que de tels gains ont été observés chez les jeunes adultes. De plus, Roig et al. (2014) ont montré que, comparativement aux enfants et aux jeunes adultes, les sujets âgés étaient plus sensibles à l'interférence et ils ne bénéficiaient pas des gains hors-ligne sur une tâche d'ajustement perceptivo-motrice. D'autres études ont cependant rapporté que les mécanismes responsables de la consolidation d'une nouvelle habileté étaient intacts dans le vieillissement normal. C. D. Smith et al. (2005), par exemple, ont noté que les gains effectués par des sujets âgés lors d'une tâche exigeant des manipulations précises (extraire un écrou d'une tige à forme particulière) étaient encore remarqués deux ans après la période d'entraînement.

On constate que les quelques études qui ont porté sur la consolidation d'une nouvelle habileté dans le vieillissement normal offrent divers résultats. Pour la plupart, elles ont aussi eu recours à des tâches dont la composante motrice était très prononcée. L'expérience présente vise donc à préciser l'impact du vieillissement normal sur la consolidation et le maintien à long terme d'une nouvelle habileté qui solliciterait à la fois des processus moteurs et cognitifs. La tâche de labyrinthe caché répond à cette exigence. La performance de sujets âgés a ainsi été comparée à celle de jeunes adultes, à deux reprises, à trois mois d'intervalle afin de déterminer dans quelle mesure les effets du vieillissement interviennent dans la consolidation d'une habileté.

3.2. Méthodologie

3.2.1. Participants

Trente-sept sujets sains ont été sélectionnés pour prendre part à cette expérience. Ils ont été répartis en deux groupes selon leur âge (Jeunes, Âgés). Le premier groupe était constitué de 17 jeunes adultes, âgés entre 18 et 30 ans, recrutés à l'UQAM. Un

deuxième groupe de 20 sujets, âgés entre 50 et 75 ans, a été recruté à la Clinique Sainte-Anne (Québec). Les sujets retenus sont ceux qui n'ont rapporté aucun antécédent de nature neurologique ou psychiatrique et qui ne prenaient pas de médicament susceptible d'influencer leur performance. Cette étude a été réalisée avec l'approbation du comité d'éthique du département de psychologie de l'UQAM. Tous les sujets ont signé un formulaire de consentement libre et éclairé et n'ont pas reçu de rémunération pour leur participation à cette expérience. Les groupes ont été appariés selon le sexe et le niveau de scolarité. Le Tableau 2 représente les caractéristiques sociodémographiques des sujets qui ont participé à cette expérience.

3.2.2. Équipement et test

Groton Maze Learning Test. Le GMLT a été utilisé dans cette expérience pour évaluer l'apprentissage et la consolidation d'une nouvelle habileté. Une description détaillée de cet instrument a été présentée dans l'Expérience 1.

Mini-Mental State Examination. Le MMSE est un court questionnaire qui donne une estimation rapide du statut cognitif afin de cibler les sujets qui auraient des troubles cognitifs majeurs. Les questions portent, par exemple, sur l'orientation dans le temps et dans l'espace, la mémoire, l'attention et le langage. Ce test est administré rapidement et la cote obtenue varie entre 0 et 30 (un score de 30 indique l'absence de trouble quelconque). Les normes proposées par Tangalos et al. (1996), ajustées pour l'âge et le niveau d'éducation, ont été utilisées. Ces normes sont présentées dans le Tableau 3.

3.2.3. Méthode

Les sujets ont été rencontrés et évalués à deux reprises, à trois mois d'intervalle. Lors de la première séance, le MMSE a d'abord été administré aux sujets âgés afin d'obtenir une estimation rapide de leur statut cognitif. Puis, tous les sujets ont

Tableau 2

Caractéristiques sociodémographiques des participants de l'Expérience 2

	Jeunes adultes	Sujets âgés	<i>p</i>
	n=17	n=20	
Âge (années)	24,35 ± 3,08	63,75 ± 5,45	<i>p</i> <0.05**
Scolarité (années)	16,24 ± 2,86	15,15 ± 3,41	<i>p</i> >0.05
Sexe	8H/9F	12H/8F	<i>p</i> >0.05
Score au MMSE	-	28,52 ± 1,81	-

Note: moyenne ± écart-type

MMSE : Mini Mental State Examination

Tableau 3

Seuil de normalité au MMSE ajusté pour l'âge et le niveau d'éducation

Âge	Années d'éducation					
	6-8	9-11	12	13-16	17-18	≥19
60-64	26	27	27	28	29	29
65-69	25	26	27	27	28	29
70-74	24	25	26	27	27	28
75-79	23	24	25	26	27	27
80-84	23	23	24	24	25	26
85-89	23	23	23	24	25	26
90-95	23	23	23	23	24	25

Note : tiré de Tangalos et al. (1996)

complété la tâche du parcours au GMLT (cinq essais). Trois mois plus tard, dans la deuxième session, ils ont à nouveau complété la même version du GMLT (cinq essais). Le MMSE a également été administré aux sujets âgés au début de la seconde session d'évaluation.

3.2.4. Analyse des données

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique SPSS (IBM SPSS Statistics 20). Le seuil de signification a été fixé à 0.05 et seuls les résultats significatifs et pertinents pour l'interprétation ont été rapportés. La performance des sujets au GMLT a été examinée au moyen d'une MANOVA à trois facteurs (VIEILLISSEMENT : Jeunes, Âgés; TEMPS : Évaluation 1, Évaluation 2; ESSAI : 1^{er}, 5^e) et à mesures répétées sur les deux derniers. Les effets significatifs ont été évalués par des ANOVAs pour chaque mesure. Les variables dépendantes sont le temps mis pour compléter le parcours et le nombre d'erreurs légales commises. Afin d'assurer la normalité des distributions, on a appliqué une transformation logarithmique aux mesures de temps de parcours et une transformation racine carrée aux mesures d'erreurs légales.

Des MANOVAs ont ensuite été exécutés afin de préciser l'influence du vieillissement normal sur la consolidation du GMLT. On a d'abord exécuté une MANOVA à deux facteurs (VIEILLISSEMENT; CONSOLIDATION : 1^{er} essai Évaluation 1, 1^{er} essai Évaluation 2) et à mesures répétées sur le second afin de comparer la performance des sujets au premier essai de chaque séance. Une MANOVA à deux facteurs (VIEILLISSEMENT; CONSOLIDATION : 5^e essai Évaluation 1, 5^e essai Évaluation 2) et à mesures répétées sur le second a aussi été menée afin de comparer la performance des sujets au 5^e essai de chaque période d'évaluation. Enfin, pour évaluer l'influence du vieillissement normal sur la consolidation hors-ligne du GMLT, on a eu recours à une MANOVA à deux facteurs (VIEILLISSEMENT;

CONSOLIDATION : 5^e essai Évaluation 1, 1^{er} essai Évaluation 2) et à mesures répétées sur le deuxième.

3.3. Résultats

La première MANOVA visait à préciser l'influence du vieillissement normal sur l'apprentissage et la consolidation du GMLT. Les résultats ont révélé un effet d'essai [$F(2,34)=227,02, p<0,001, \eta^2=0,93$]. Ce résultat suggère que les sujets ont bel et bien appris la tâche, car ils ont été plus rapides [$F(1,35)=403,76, p<0,001, \eta^2=0,92$] et ils ont commis moins d'erreurs légales [$F(1,35)=22,26, p<0,001, \eta^2=0,92$] au fil des essais. Un effet de temps a également été observé [$F(2,34)=12,24, p<0,001, \eta^2=0,42$]. Les ANOVAs effectuées a posteriori ont montré que les sujets ont commis moins d'erreurs légales [$F(1,35)=22,49, p<0,001, \eta^2=0,57$] et qu'ils ont été plus rapides [$F(1,35)=17,94, p<0,001, \eta^2=0,63$] lors de la seconde période d'évaluation. Enfin, un effet de vieillissement a été révélé [$F(2,34)=22,26, p<0,001, \eta^2=0,57$], suggérant que les sujets âgés ont été plus lents [$F(2,34)=45,74, p<0,001, \eta^2=0,57$] et qu'ils ont commis davantage d'erreurs légales [$F(2,34)=392,56, p<0,001, \eta^2=0,33$] que les jeunes adultes.

L'analyse suivante visait à comparer la performance des sujets au premier essai de chaque période d'évaluation. La MANOVA a révélé un effet de vieillissement [$F(2,34)=17,16, p<0,001, \eta^2=0,50$], indiquant que les sujets âgés ont été plus lents [$F(1,35)=35,01, p<0,001, \eta^2=0,50$] et qu'ils ont commis davantage d'erreurs légales [$F(1,35)=17,52, p<0,001, \eta^2=0,33$] que les jeunes adultes. Un effet de consolidation [$F(2,34)=11,99, p<0,001, \eta^2=0,41$] a également été documenté, suggérant que les sujets ont été plus rapides [$F(1,35)=23,80, p<0,001, \eta^2=0,38$] et qu'ils ont commis moins d'erreurs légales [$F(1,35)=16,32, p<0,001, \eta^2=0,27$] à leur premier essai de la seconde évaluation. Cependant, ces effets sont qualifiés par une interaction CONSOLIDATION X VIEILLISSEMENT [$F(2,34)=4,08, p=0,026, \eta^2=0,19$].

En ce qui a trait au nombre d'erreurs légales commises [$F(1,35)=8,39$, $p=0,006$, $\eta^2=0,14$], des analyses supplémentaires montrent que les sujets âgés ont commis autant d'erreurs légales au premier essai de la première et de la seconde évaluation, comme s'ils effectuaient la tâche pour la première fois après l'intervalle de trois mois. Quant aux jeunes adultes, ils ont commis moins d'erreurs légales au premier essai de la seconde évaluation comparativement au premier essai de la première évaluation, suggérant que l'effet de pratique de la première séance est encore présent après l'intervalle de trois mois. L'interaction CONSOLIDATION X VIEILLISSEMENT n'est cependant pas significative pour le temps de parcours [$F(1,35)=3,86$, $p=0,057$, $\eta^2=0,06$], ce qui suggère que, tel que décrit précédemment, les deux groupes ont été plus rapides au premier essai de la seconde évaluation. Par contre, en observant les tailles d'effet, on constate que la différence entre les temps de parcours au premier essai de chaque période d'évaluation est beaucoup plus grande chez les jeunes adultes ($\eta^2=0,59$) que chez les sujets âgés ($\eta^2=0,19$). La Figure 9 illustre cette interaction entre les facteurs CONSOLIDATION et VIEILLISSEMENT pour le nombre d'erreurs légales commises.

Pour ce qui est de l'analyse visant à comparer la performance des sujets au cinquième essai de chaque période d'évaluation, la MANOVA a révélé un effet de vieillissement [$(F(2,34)=17,69$, $p<0,001$, $\eta^2=0,51)$], suggérant que les sujets âgés ont été plus lents [$F(1,35)=35,24$, $p<0,001$, $\eta^2=0,13$] et qu'ils ont produit davantage d'erreurs légales [$F(1,35)=7,55$, $p=0,009$, $\eta^2=0,07$] que les jeunes adultes. Tous les autres effets se sont révélés non significatifs. L'absence d'un effet de consolidation suggère que la performance des sujets ne s'est pas améliorée davantage au terme de la deuxième session.

La dernière analyse avait pour objectif de préciser l'influence du vieillissement normal sur la consolidation hors-ligne. La MANOVA a révélé un effet de consolidation, indiquant que les sujets n'ont pas bénéficié des gains hors-ligne

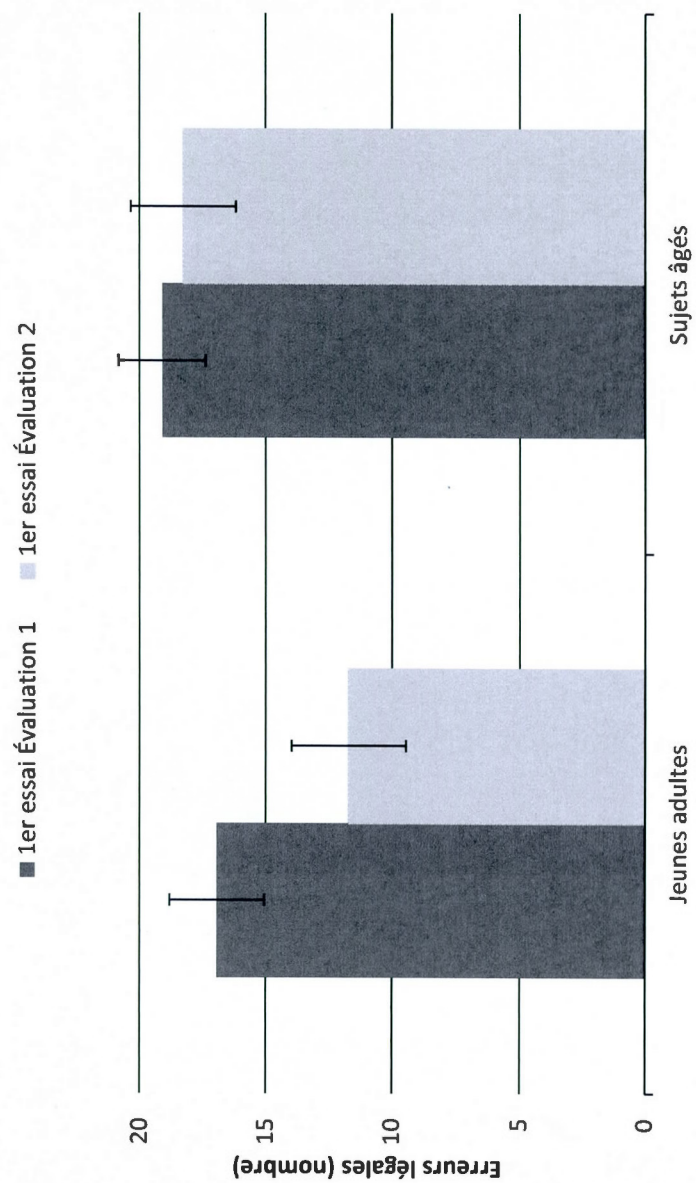


Figure 9. Nombre d'erreurs légales commises au 1^{er} essai de chaque session d'évaluation par les deux groupes de sujets (avec intervalles de confiance).

[$F(2,34)=92,57$, $p<0,001$, $\eta=0,85$]. Les sujets ont été plus lents [$F(1,35)=170,51$, $p<0,001$, $\eta=0,82$] et ont commis davantage d'erreurs légales [$F(1,35)=149,92$, $p<0,001$, $\eta=0,80$] au premier essai de la seconde évaluation comparativement au cinquième essai de la première évaluation. Un effet de vieillissement a également été documenté [$F(2,34)=18,44$, $p<0,001$, $\eta=0,52$], suggérant que les sujets âgés ont été plus lents [$F(1,35)=37,91$, $p<0,001$, $\eta^2=0,52$] et qu'ils ont produit davantage d'erreurs légales [$F(1,35)=17,52$, $p<0,001$, $\eta^2=0,33$] que les jeunes adultes.

En résumé, les résultats de la présente étude montrent que les deux groupes de sujets ont appris la tâche de labyrinthe caché. Cependant, les sujets âgés ont été plus lents et ils ont commis un plus grand nombre d'erreurs légales que les jeunes adultes. Ils ont également eu plus de difficulté à consolider la tâche. En effet, les sujets âgés ont commis autant d'erreurs légales au premier essai de chaque séance d'entraînement, indiquant qu'ils ont dû réapprendre le bon parcours lors de la seconde évaluation. Quant aux jeunes adultes, ils ont conservé une mémoire du bon parcours. Par ailleurs, les deux groupes de sujets ont été plus rapides au premier essai de la seconde évaluation. Par contre, la différence entre le temps de parcours au premier essai de la première et de la seconde évaluation semble plus importante chez les jeunes adultes. Cet effet n'est cependant pas significatif. Les Figures 10 et 11 illustrent la performance des deux groupes de sujets au GMLT pour chaque période d'évaluation.

3.4. Discussion

L'objectif de cette expérience était de préciser l'impact du vieillissement normal sur l'apprentissage et la consolidation d'une nouvelle habileté. La performance de sujets âgés a été comparée à celle de jeunes adultes sur une tâche informatisée de labyrinthe caché. Les participants ont été évalués à deux reprises, à trois mois d'intervalle.

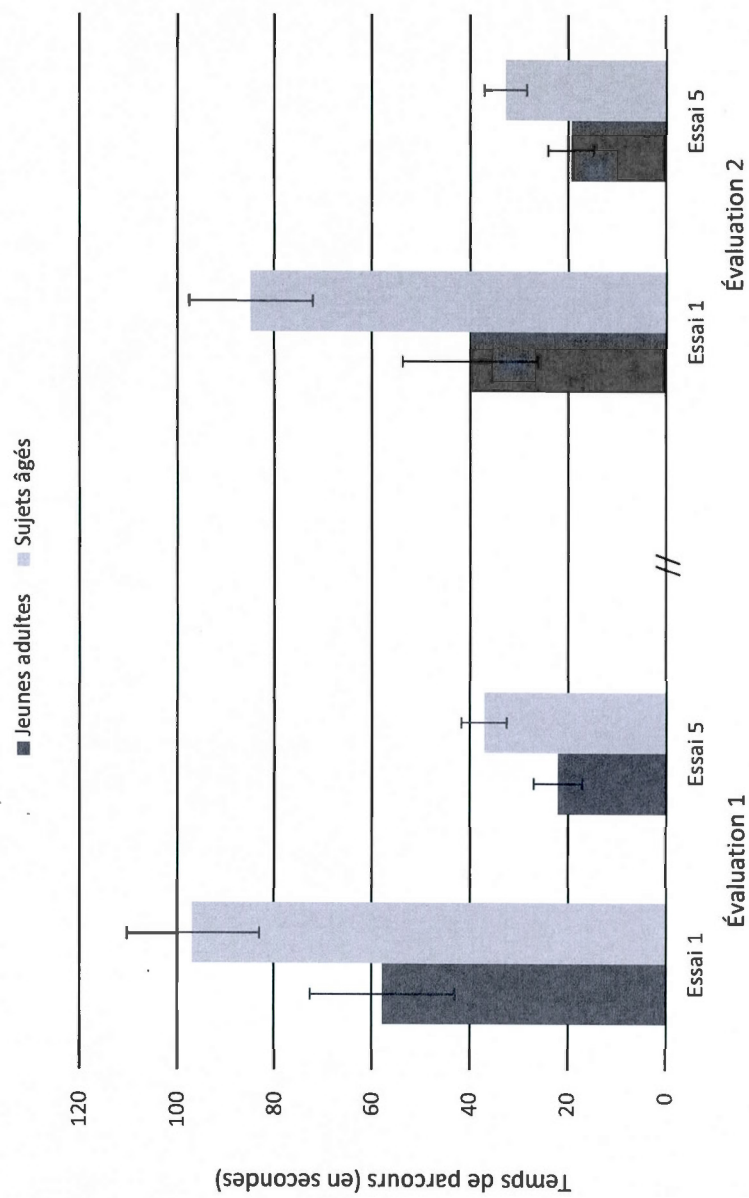


Figure 10. Durée du parcours du GMLT des deux groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).

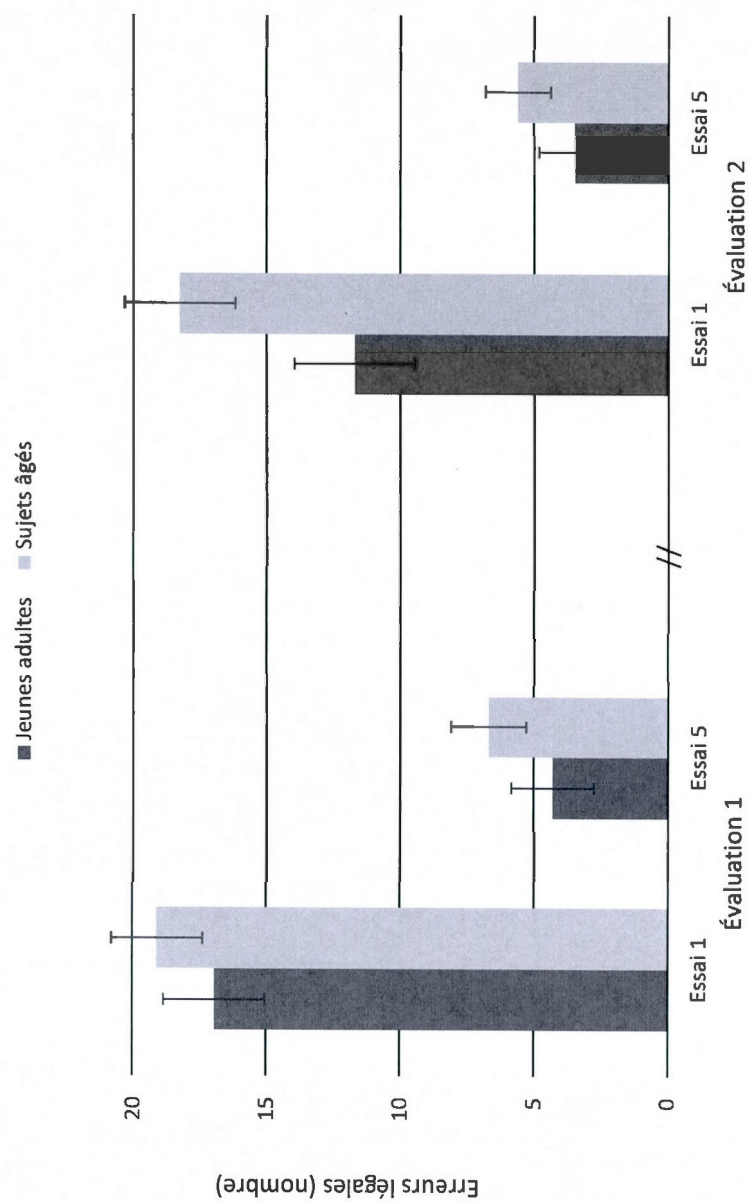


Figure 11. Nombre d'erreurs légales commises au GMLT par les deux groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).

Les résultats ont montré que les sujets âgés ont été plus lents et ont commis davantage d'erreurs légales que les jeunes adultes sur la tâche de labyrinthe caché. On sait que la mémoire de travail spatiale et les fonctions exécutives sont sollicitées lors des premiers essais (Boulanger et al., 2006; Flitman et al., 1997; Van Horn et al., 1998). Ces systèmes cognitifs permettent, entre autres, de gérer efficacement les erreurs et de stocker les informations spatiales nécessaires à l'exécution de la tâche. Puisque ces systèmes sont touchés dans le vieillissement normal (Salthouse, 2004, 2010), ceci pourrait expliquer pourquoi les sujets âgés ont fait davantage d'erreurs légales que les jeunes adultes. De plus, le vieillissement est souvent caractérisé par une lenteur sur le plan du traitement de l'information et un ralentissement psychomoteur (Era et al., 2011), ce qui pourrait avoir un impact sur le temps mis par les sujets âgés pour compléter le parcours.

Il a également été montré que les courbes d'apprentissage des deux groupes de sujets étaient comparables, ce qui semble indiquer que les capacités d'apprentissage procédural sont préservées dans le vieillissement normal. De façon intéressante, ce résultat contredit ceux de Boulanger et al. (2006), qui avaient rapporté une atteinte de l'apprentissage procédural chez les sujets âgés à l'aide du GMLT. Dans leur étude, les participants ont complété dix traversées du labyrinthe, contrairement à la présente étude qui n'en comptait que cinq. Ces auteurs ont spécifié que la différence de performance entre les sujets âgés et les jeunes adultes était surtout présente lors des cinq derniers essais. On peut donc penser que les effets du vieillissement normal sur l'apprentissage d'une habileté sont observables plus tardivement lors d'une session d'entraînement. L'étude menée par Simon, Howard et Howard (2011) appuie cette idée. À l'aide d'une tâche de prédiction probabiliste, ces auteurs ont montré que, après quelques essais, la performance des sujets âgés se stabilisait alors que les sujets jeunes continuaient de s'améliorer. Ceci pourrait expliquer que des résultats divergents ont été rapportés. D'une part, certaines études ont montré que les sujets âgés étaient moins efficaces que les jeunes adultes pour acquérir de nouvelles

habiletés (Coats et al., 2013; Daselaar et al., 2003; Head et al., 2002; Hubert et al., 2009; Janacek et al., 2012), alors que d'autres ont montré que la capacité à apprendre une nouvelle habileté était préservée dans le vieillissement normal (Brown et al., 2009; Churchill et al., 2003; C. D. Smith et al., 2005). Les résultats énoncés précédemment nous permettent de croire qu'un entraînement prolongé augmenterait la probabilité de documenter une atteinte procédurale dans le vieillissement, alors qu'un entraînement plus limité ne mettrait pas en évidence de tels déficits.

Par ailleurs, on peut avancer l'idée que, chez les sujets âgés, les difficultés d'apprentissage procédural sont susceptibles de survenir plus tardivement lors d'une session d'entraînement puisque plusieurs systèmes sont habituellement sollicités lors des premiers essais. En plus du système procédural, l'acquisition de certaines habiletés nécessite également l'implication de diverses fonctions cognitives, telles la mémoire déclarative, les fonctions exécutives, la mémoire de travail et l'attention. Cependant, l'exécution de la tâche devient graduellement automatique et ces systèmes sont de moins en moins sollicités. En conséquence, on peut penser que, lors des premiers essais, les sujets âgés arrivent à maintenir une performance comparable à celle des jeunes adultes puisqu'ils peuvent compter sur l'intégrité de d'autres systèmes pour acquérir une tâche. Cependant, on observe des difficultés plus tardivement dans la session d'entraînement, car les sujets âgés demeurent dépendants de ces systèmes et ils n'arrivent pas à automatiser la tâche. Cette idée est appuyée par une étude en IRMf réalisée par J.R. Simon, Vaidya, Howard et Howard (2011). À l'aide d'une tâche de prédiction probabiliste, ces auteurs ont montré que, lors des premiers essais, la performance des jeunes adultes et des sujets âgés était comparable. L'implication du système déclaratif lors de la découverte de la tâche est sans équivoque, puisque l'hippocampe était la principale structure activée chez ces sujets. Cependant, après quelques essais, les sujets jeunes ont commencé à s'améliorer plus rapidement que les sujets âgés. À ce stade, les auteurs ont observé un changement dans le patron d'activation cérébral, mais uniquement chez les sujets jeunes. En effet,

le noyau caudé était davantage sollicité chez les jeunes adultes, alors que l'hippocampe était la principale structure sollicitée chez les sujets plus âgés. Ceci laisse croire que ces derniers ont utilisé principalement le système déclaratif pour apprendre la tâche, ce qui aurait limité les gains au fil des essais. En raison de la longueur du parcours (28 déplacements), il semblerait peu probable que l'apprentissage du GMLT puisse se faire uniquement de façon déclarative. Ainsi, on peut penser que l'intervention du système déclaratif a permis aux sujets âgés d'améliorer leur performance sur le GMLT aussi rapidement que les sujets jeunes lors des premiers essais. Cependant, conformément aux résultats de J. R. Simon, Vaidya, et al. (2011) et tel que documenté dans l'étude de Boulanger et al. (2006), on peut penser qu'un entraînement plus long se traduirait par des gains plus limités au fil des essais chez les sujets âgés, car ils solliciteraient principalement le système déclaratif pour apprendre cette tâche.

De plus, les sujets âgés ont eu de la difficulté à consolider la tâche de labyrinthe. En effet, ils ont commis autant d'erreurs légales à leur premier essai de la seconde évaluation comparativement à leur premier essai trois mois plus tôt. L'effet de pratique de la première session est donc atténué chez ces sujets et ils se sont pratiquement retrouvés en situation de réapprentissage après un intervalle de trois mois. Ce résultat est en accord avec l'étude de Winocur et Moscovitch (1990), qui a été menée auprès des rongeurs. À l'aide d'une tâche de labyrinthe, ces auteurs ont montré que, après un délai d'un mois, les rats âgés avaient perdu les gains acquis durant la période d'entraînement initiale. Quant aux jeunes rats, ils ont maintenu une bonne performance sur la tâche de labyrinthe après ce même délai, indiquant une bonne rétention à long terme de l'habileté. Malgré tout, les résultats de la présente étude ont montré que les sujets âgés ont été plus rapides au premier essai de la seconde évaluation comparativement à leur premier essai trois mois plus tôt, ce qui suggère une certaine consolidation de la tâche. Cependant, la différence entre le temps de parcours à chacun de ces essais paraît beaucoup plus marquée chez les

jeunes adultes. Il est probable que les sujets âgés aient été plus rapides au début de la seconde évaluation en raison d'une plus grande familiarité avec le matériel informatique. Ce faisant, ils naviguent plus aisément dans le labyrinthe.

On sait que le sommeil joue un rôle prépondérant dans la consolidation des nouveaux apprentissages (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004; Robert Stickgold, 2005) et que le vieillissement a des répercussions importantes sur la qualité du sommeil (Crowley, 2011; Ohayon, Carskadon, Guilleminault, & Vitiello, 2004). Plus spécifiquement, on rapporte souvent un sommeil plus fragmenté, caractérisé par des éveils nocturnes plus fréquents et une difficulté à se rendormir. L'architecture interne du sommeil est également modifiée. En effet, on observe une réduction de la durée du sommeil lent profond et une diminution de la durée du sommeil paradoxal (souvent appelé mouvements oculaires rapides) (Ohayon et al., 2004). Puisque l'entraînement sur une tâche est souvent suivi d'une augmentation de la durée du sommeil paradoxal (C. Smith & Lapp, 1991), on peut penser que les problèmes de sommeil qui caractérisent le vieillissement ont un effet délétère sur la consolidation des nouveaux apprentissages de nature procédurale.

Le déficit de consolidation observé chez les sujets âgés pourrait également être en lien avec les changements fonctionnels et structuraux qui surviennent dans les GB avec l'âge. Comme on l'a vu précédemment, le vieillissement normal est caractérisé, entre autres, par une diminution du volume du striatum et par des bouleversements fonctionnels dans le système dopaminergique nigro-strié (De Keyser et al., 1990; Fearnley & Lees, 1991; Hubble, 1998; Reeves et al., 2002). On sait que les GB et la DA sont impliqués dans la consolidation d'une nouvelle habileté (Beauchamp et al., 2008; Brooks et al., 2007; Willuhn & Steiner, 2009). En conséquence, on peut penser que le processus de consolidation est facilement entravé et que les changements physiologiques qui surviennent dans les GB avec le vieillissement sont suffisamment importants pour perturber la consolidation des nouveaux acquis. De plus, les

mécanismes de potentialisation à long terme, qui sont responsables d'augmenter l'efficacité des connexions entre les neurones, sont généralement moins performants chez les personnes âgées (Barnes, 2003), ce qui pourrait se traduire par une difficulté à consolider les nouveaux apprentissages.

Dans un autre ordre d'idée, comme les sujets âgés n'ont pas atteint le même niveau de performance que les jeunes adultes au terme de la première séance, il est probable qu'ils n'aient pas suffisamment appris la tâche pour bien la consolider. L'étude menée par Albouy et al. (2008) appuie cette idée. À l'aide d'un apprentissage séquentiel oculomoteur, ces auteurs ont montré que seuls les meilleurs sujets au terme de la séance d'entraînement avaient bénéficié des gains hors-ligne 24 heures plus tard.

À notre connaissance, cette étude est l'une des premières à préciser l'impact du vieillissement normal sur la consolidation à long terme d'une habileté sollicitant à la fois des processus moteurs et cognitifs. Il faut retenir que, à toute fin pratique, l'effet de pratique de la première séance n'était plus observé chez les sujets âgés après un intervalle de trois mois. On peut donc avancer l'idée que les processus de consolidation sont affectés par le vieillissement normal et que cet aspect doit être considéré lorsque des nouvelles habiletés sont enseignées aux sujets âgés.

CHAPITRE IV

DEFAILLANCE DOPAMINERGIQUE ET CONSOLIDATION D'UNE NOUVELLE HABILITE

4.1. Introduction

On sait que le striatum et le système dopaminergique nigro-strié jouent un rôle prépondérant dans la consolidation des apprentissages de nature procédurale. En effet, les études effectuées sur des animaux ont montré qu'une concentration élevée de DA dans le striatum facilitait la consolidation des acquis (Packard & McGaugh, 1994; Packard & White, 1991). Chez l'homme, on a montré un lien direct entre l'efficacité de la transmission dopaminergique et l'apprentissage d'une nouvelle habileté. Plus spécifiquement, Kumari et al. (1997) ont comparé l'effet de la *d*-amphétamine (une substance qui augmente la concentration de DA en bloquant sa recapture et en inhibant l'enzyme responsable de sa dégradation), de l'halopéridol (une substance qui bloque les récepteurs dopaminergiques, particulièrement ceux de type D2) et d'un placebo sur l'apprentissage d'une version alternative d'une tâche de TRS. Les sujets qui ont reçu une dose d'halopéridol sont ceux qui ont eu le plus de difficulté à apprendre la tâche, alors que ceux qui ont reçu une dose de *d*-amphétamine sont ceux qui ont le mieux performé. Plus récemment, à l'aide d'une technique d'imagerie moléculaire (tomographie par émission de positrons), Badgaiyan, Fischman et Alpert (2007) ont montré que l'exécution d'une tâche de TRS entraînait une importante libération de DA dans la partie postérieure du putamen dorsomédian gauche et dans la partie antérieure du noyau caudé bilatéralement.

Puisque la DA est impliquée dans l'apprentissage et la consolidation des apprentissages procéduraux, il devient alors pertinent d'examiner comment les nouvelles habiletés sont consolidées lorsque ce système neurochimique est atteint. La MP est le trouble typique d'une défaillance dopaminergique. En effet, la neuropathologie de ce trouble est caractérisée par une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNpc (Agid et al., 1989), ce qui provoque une importante dénervation au niveau du striatum. Il s'avère que des difficultés dans l'acquisition d'une nouvelle habileté ont été fréquemment rapportées chez les sujets atteints de la MP (Doyon et al., 1998; Knowlton et al., 1996; Krebs et al., 2001; Muslimovic et al., 2007; Saint-Cyr et al., 1988). Cependant, d'autres ont aussi montré que les patients parkinsoniens pouvaient apprendre une nouvelle habileté au même rythme que les sujets sains (Agostino et al., 1996; H Cohen & Pourcher, 2007; Harrington et al., 1990). Certains aspects neurofonctionnels peuvent expliquer ces résultats divergents. Alors que certaines études ont été effectuées chez des patients nouvellement diagnostiqués, d'autres ont eu recours à des patients à un stade plus avancé. L'évolution de la MP étant fonction du degré de défaillance dopaminergique (Agid et al., 1993), il est possible que la perte neuronale des sujets nouvellement diagnostiqués ne soit pas suffisamment importante pour perturber l'apprentissage d'une nouvelle habileté. Dans cette perspective, Muslimovic et al. (2007) ont étudié l'apprentissage d'une tâche de TRS chez des patients à des stades différents dans l'évolution de la MP. Leurs résultats ont révélé que les troubles dans l'apprentissage d'une habileté n'étaient pas présents chez les sujets nouvellement diagnostiqués, mais qu'ils émergeaient en effet avec la progression de la maladie.

La question de la consolidation et du maintien à long terme des nouvelles habiletés dans la MP n'a reçu que peu d'intérêt. Les quelques études menées sur ce sujet ont mis en évidence un déficit de la consolidation chez les patients comparativement aux sujets du groupe contrôle (H Cohen & Pourcher, 2007; Doyon et al., 1998; Mochizuki-Kawai et al., 2004; Soliveri et al., 1997). Par exemple, dans l'étude menée

par H. Cohen et Pourcher (2007), les sujets ont été soumis à une tâche informatisée de lecture en miroir. Leurs résultats ont montré que les patients et les sujets sains ont appris la tâche au même rythme. Cependant, leur niveau de rétention était significativement différent. Lorsqu'ils ont été testés à nouveau après un délai de trois mois, les sujets sains avaient bénéficié de gains hors-ligne alors que les patients se sont retrouvés en situation de réapprentissage. De tels résultats permettent de penser qu'un système dopaminergique défaillant, tel qu'on le note dans la MP, a des effets délétères sur la consolidation des apprentissages de nature procédurale.

Dans l'étude menée par Doyon et al. (1998), des patients nouvellement diagnostiqués ont été soumis à une tâche de TRS à deux reprises, à environ un an d'intervalle. Ces auteurs ont observé que seuls les patients parkinsoniens dont la condition s'est détériorée entre les deux séances d'évaluation ont eu un niveau de rétention inférieur à celui des sujets sains. La progression de la maladie étant fonction du degré de défaillance dopaminergique (Agid et al., 1993), ces résultats suggèrent que la gravité de l'atteinte dopaminergique influencerait la consolidation d'un nouvel apprentissage. Cependant, l'impact de différents niveaux de défaillance dopaminergique sur la consolidation n'a pas encore été examiné. L'étude de patients à des étapes différentes dans l'évolution de la MP permettrait d'atteindre un tel objectif.

L'objectif de cette expérience est donc de préciser dans quelle mesure un système dopaminergique défaillant, tel qu'on l'observe dans la MP, affecte l'apprentissage et la consolidation d'une nouvelle habileté. La performance de patients à des stades différents dans l'évolution de la maladie a été comparée à celle de sujets sains sur une tâche informatisée de labyrinthe caché. Comme dans l'étude menée par H. Cohen et Pourcher (2007), les sujets ont été rencontrés et évalués à deux reprises, à trois mois d'intervalle. Diverses mesures cognitives ont également été recueillies afin de mieux juger du rôle de la DA dans les performances procédurales. En effet, on sait que des processus déclaratifs et exécutifs interviennent dans l'apprentissage d'un labyrinthe

caché (Beaunieux et al., 2006; Boulanger et al., 2006; Flitman et al., 1997) et que ces processus peuvent être affaiblis chez des sujets plus âgés (Deary et al., 2009; Salthouse, 2010). L'ajout de deux mesures – l'une de mémoire déclarative et l'autre de fonctionnement exécutif – permettrait de préciser la contribution respective de ces processus cognitifs dans l'apprentissage et la consolidation de la tâche de labyrinthe. On peut s'attendre à ce que la performance des sujets varie en fonction de l'efficacité des processus déclaratifs et exécutifs qui interviennent dans la découverte du bon parcours. Il a d'ailleurs été montré que plus les systèmes cognitifs qui sont touchés dans le vieillissement normal étaient sollicités lors de l'apprentissage d'une nouvelle habileté, plus les personnes âgées éprouvaient de la difficulté à apprendre cette habileté (Head et al., 2002). Cependant, si la mémoire procédurale demeure une fonction intacte, les sujets devraient être en mesure d'améliorer leur performance et de consolider cet apprentissage.

4.2. Méthodologie

4.2.1. Participants

Trente-trois patients parkinsoniens ont été sélectionnés pour prendre part à cette étude. Ils ont été recrutés à la Clinique Sainte-Anne (Québec) et la sélection s'est faite de concertation avec la neurologue Dr. Emmanuelle Pourcher. Les participants atteints de la MP ont été répartis en deux groupes selon la sévérité de leurs symptômes. Le premier était constitué de 15 patients nouvellement diagnostiqués et non médicamenteux (stades Hoehn et Yahr 1 à 1.5). Le deuxième comprenait 18 patients à un stade plus avancé de la maladie (stades Hoehn et Yahr 2 à 3) et qui suivaient une thérapie de remplacement dopaminergique (Sinemet®), soit seule ou en combinaison avec un autre traitement pharmacologique. Le Tableau 4 présente les autres médicaments prescrits aux deux groupes de patients parkinsoniens. Le groupe contrôle était constitué de 20 sujets sains, âgés entre 50 et 75 ans et dont les

Tableau 4

Autres médicaments prescrits aux participants atteints de la MP

	Parkinson débutant	Parkinson avancé
	(n=15)	(n=18)
<i>Anticholinergique</i>		
Flexoril	1/15	0/18
Detrol	0/15	1/18
<i>Antidépresseur</i>		
Effexor	4/15	6/18
Désyrel	2/15	0/18
Mirtazapine	2/15	1/18
<i>Benzodiazépine</i>		
Alprazolam	1/15	0/18
Oxazépam	0/15	2/18
Flurazepam	0/15	1/18
<i>Anticonvulsivant</i>		
Topamax	0/15	1/18
Gabapentine	0/15	2/18
<i>Autres psychotropes</i>		
Requip	0/15	10/18
Mirapex	0/15	5/18
Amantadine	0/15	4/18

partenaires étaient atteints de la MP. Les sujets retenus dans ce dernier groupe n'ont rapporté aucun antécédent de nature neurologique ou psychiatrique ni aucun facteur de risque vasculaire (à l'exception de l'hypertension artérielle stable et contrôlée). Les participants ne présentaient pas de symptômes dépressifs cliniquement significatifs et ont tous obtenu une cote normale au Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). Les trois groupes étaient appariés selon le niveau de scolarité, le genre et le score au MMSE. Les sujets contrôles et les patients à un stade avancé de la maladie étaient plus âgés que ceux nouvellement diagnostiqués. Même s'ils ne présentaient pas de symptômes dépressifs cliniquement significatifs, les sujets atteints de la MP ont obtenu un score plus élevé au Beck Depression Inventory (BDI) que les sujets du groupe contrôle. Cette étude a été réalisée avec l'approbation de l'Institutional Review Board (voir Annexe B) du Canada et tous les participants de cette expérience ont rempli et signé un formulaire de consentement libre et éclairé. Les caractéristiques sociodémographiques des sujets qui ont participé à cette expérience sont présentées au Tableau 5.

4.2.2. Équipement et tests

Mini-Mental State Examination. Le MMSE a été utilisé pour obtenir une estimation rapide du statut cognitif des sujets et cibler ceux qui auraient des troubles cognitifs majeurs. Les normes proposées par Tangalos et al. (1996), ajustées pour l'âge et le niveau d'éducation, ont été utilisées. [Ces normes ont déjà été présentées dans le Tableau 3 de l'Expérience 2].

Inventaire de dépression de Beck. L'intensité des symptômes dépressifs a été évaluée à l'aide du BDI (Beck, Steer, & Brown, 1996). Il s'agit d'un questionnaire auto-rapporté comprenant 21 items qui sont notés sur une échelle allant de 0 à 3 (plus le score est élevé, plus les symptômes dépressifs sont présents). Il porte sur di verses

Tableau 5

Caractéristiques cliniques et sociodémographiques des participants de l'Expérience 3

	Contrôles	Parkinson débutant	Parkinson avancé	<i>p</i>
	(n=20)	(n=15)	(n=18)	
Sexe	8F/12H	3F/12H	9F/9H	<i>p</i> >0.05
Âge (années)	63,67 ± 5,32	58,33 ± 5,90	66,89 ± 4,64	<i>p</i> <0.05*
Scolarité (années)	15,21 ± 3,33	17,07 ± 4,96	13,89 ± 4,20	<i>p</i> >0.05
Score au MMSE	28,52 ± 1,81	27,50 ± 2,28	27,39 ± 2,59	<i>p</i> >0.05
Score au BDI	2,95 ± 3,46	9,20 ± 4,62	9,29 ± 4,70	<i>p</i> <0.05*
Hoehn et Yahr	-	1,17 ± 0,24	2,41 ± 0,31	<i>p</i> <0.05*
Évolution de la maladie (années)	-	2,10 ± 1,02	9,29 ± 3,48	<i>p</i> <0.05*
Âge aux premiers symptômes	-	56,67 ± 6,14	58,06 ± 6,31	<i>p</i> >0.05

Note: moyenne ± écart-type

MMSE : Mini Mental State Examination; BDI : Beck Depression Inventory

manifestations de la dépression, telles l'isolement social, la tristesse, l'irritabilité et la perte d'énergie. Cependant, le BDI surestime souvent l'intensité des symptômes dépressifs dans la MP, car certains items se rapportant aux aspects somatiques de la dépression peuvent aussi être causés par la MP (fatigue, manque d'énergie, troubles du sommeil, etc.). Dans cette perspective, il a été proposé qu'une cote inférieure à 14 indique l'absence de symptômes dépressifs (Visser, Leentjens, Marinus, Stiggelbout, & van Hilten, 2006).

Groton Maze Learning Test. Le GMLT a été utilisé pour évaluer l'apprentissage et la consolidation d'une habileté (cinq essais). Une description détaillée de cet instrument a été présentée dans l'Expérience 1.

California Verbal Learning Test. Le California Verbal Learning Test (CVLT) est un test de mémoire verbale qui évalue le rappel immédiat, le rappel différé, la reconnaissance et les stratégies d'apprentissage (Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 1987). Une liste de 16 mots (liste A), organisés en quatre catégories sémantiques, est d'abord lue au participant, qui doit ensuite les rappeler. Cette procédure est répétée cinq fois. Une nouvelle liste (liste B) est alors présentée afin de créer une situation d'interférence. Immédiatement après le rappel de la liste B, le participant doit rapporter les mots de la liste A en condition de rappel libre suivi d'un rappel indicé dans lequel on fournit au sujet le nom des catégories de la liste A. Environ 20 minutes plus tard, le participant doit produire à nouveau un rappel libre et un rappel indicé des mots de la liste A. Le test se termine avec une tâche de reconnaissance. Dans la présente, deux versions alternatives du CVLT ont été utilisées afin de limiter l'effet de pratique. La première est une adaptation québécoise (Nolin, 1999) et la seconde une traduction de la version originale (Delis et al., 1987).

Wisconsin Card Sorting Test. Le Wisconsin Card Sorting Test (WCST) évalue le raisonnement abstrait et la flexibilité cognitive (Grant & Berg, 1948). Le test comprend quatre cartes modèles et 128 cartes réponses sur lesquelles figurent des

formes géométriques qui varient en nombre et en couleur. Le participant doit placer les cartes réponses sous les cartes modèles selon un principe de classement qu'il doit inférer à partir du feedback de l'expérimentateur. Les cartes réponses peuvent être classées selon trois principes : couleur, forme et nombre. Lorsque 10 placements corrects consécutifs ont été effectués, l'expérimentateur change le principe de classement. L'épreuve se termine lorsque le sujet a complété six catégories ou lorsque les 128 cartes ont été utilisées. Dans cette étude, une version informatisée du WCST a été utilisée. La Figure 12 illustre une capture d'écran de la version informatisée du WCST. Méthode

Les participants ont été rencontrés et évalués à deux reprises, à trois mois d'intervalle. Ils ont été soumis aux épreuves cognitives lors de ces deux séances d'évaluation. L'ordre de passation et la durée approximative de chaque test sont présentés au Tableau 6. Les sujets parkinsoniens sous médication antiparkinsonienne ont été évalués dans la matinée, environ 12 heures après leur dernière prise de médicament. Deux versions alternatives du CVLT ont été utilisées afin de limiter l'effet de pratique et l'ordre d'administration a été randomisé, une moitié des participants recevant une version lors de leur première visite et l'autre version lors de leur seconde visite.

4.2.4. Analyse des données

Groton Maze Learning Test. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique SPSS (IBM SPSS Statistics 20). Le seuil de signification a été fixé à 0.05 et seuls les résultats significatifs et pertinents pour l'interprétation ont été rapportés. La performance des sujets au GMLT a été examinée au moyen

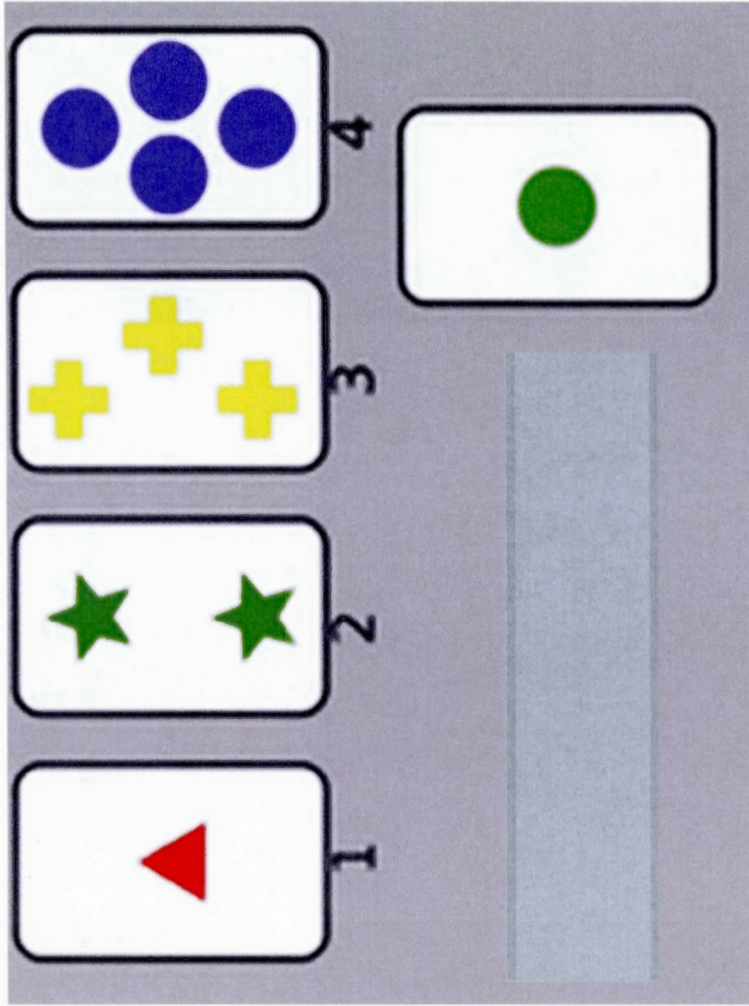


Figure 12. Capture d'écran de la version informatique du WCST.

Tableau 6

Ordre de passation des tests de l'Expérience 3

Ordre de passation	Temps requis
Mini-Mental State Examination	7 min.
California Verbal Learning Test	10 min.
Groton Maze Learning Test	15 min.
Wisconsin Card Sorting Test	10 min.
California Verbal Learning Test (rappel et reconnaissance différé)	10 min.
Inventaire de dépression de Beck	10 min.
<i>Durée de passation des tests</i>	<i>62 min.</i>

d'une MANOVA à trois facteurs (PROGRESSION: Contrôle, Parkinson débutant, Parkinson avancé; TEMPS: Évaluation 1, Évaluation 2; ESSAI: 1^{er}, 5^e) et à mesures répétées sur les deux derniers. Les effets significatifs ont été évalués par des ANOVAs pour chaque mesure. Les variables dépendantes étaient le temps mis pour effectuer correctement le parcours ainsi que le nombre d'erreurs légales commises. Afin d'assurer la normalité des distributions, on a appliqué une transformation logarithmique aux mesures de temps de parcours et aux mesures d'erreurs légales.

Des MANOVAs ont aussi été exécutées afin de préciser l'influence d'une défaillance dopaminergique sur la consolidation du GMLT. On a d'abord exécuté une MANOVA à deux facteurs (PROGRESSION; CONSOLIDATION : 1^{er} essai Évaluation 1, 1^{er} essai Évaluation 2) et à mesures répétées sur le second afin de comparer la performance des sujets au premier essai de chaque séance. Une MANOVA à deux facteurs (PROGRESSION; CONSOLIDATION : 5^e essai Évaluation 1, 5^e essai Évaluation 2) et à mesures répétées sur le second a aussi été menée afin de comparer la performance des sujets au dernier essai de chaque séance. Enfin, pour évaluer l'influence d'une défaillance dopaminergique sur la consolidation hors-ligne du GMLT, on a eu recours à une MANOVA à deux facteurs (PROGRESSION; CONSOLIDATION : 5^e essai Évaluation 1, 1^{er} essai Évaluation 2) avec mesures répétées sur le deuxième.

California Verbal Learning Test. Une ANOVA à trois facteurs (PROGRESSION; TEMPS; ESSAI: 1^{er}, 5^e) et à mesures répétées sur les deux derniers a été effectuée afin d'analyser la courbe d'apprentissage des sujets au CVLT lors des deux sessions d'évaluation. La variable dépendante était le nombre de mots correctement nommés au premier et au cinquième essai. Une deuxième ANOVA à deux facteurs (PROGRESSION; TEMPS) et à mesures répétées sur le deuxième a été menée afin d'investiguer la performance des sujets au rappel libre différé. Des analyses de corrélation ont également été menées afin de préciser le lien entre la mémoire

déclarative et l'apprentissage de la tâche de labyrinthe. Plus spécifiquement, la performance des sujets au rappel libre immédiat a été mise en relation avec les mesures de performance du GMLT.

Wisconsin Card Sorting Test. Une MANOVA à deux facteurs (PROGRESSION; TEMPS) avec mesures répétées sur le second a été effectuée afin d'analyser la performance des participants au WCST. Les variables dépendantes étaient le nombre de bons classements et le nombre d'erreurs commises. Des analyses de corrélation ont également été menées afin de révéler le lien entre les fonctions exécutives dans l'apprentissage et la consolidation de la tâche de labyrinthe. Plus spécifiquement, le nombre d'erreurs commises au WCST a été mis en relation avec les mesures de performance du GMLT.

4.3. Résultats

4.3.1. Groton Maze Learning Test

La première MANOVA visait à préciser l'influence d'une défaillance dopaminergique sur l'apprentissage et la consolidation du GMLT. La MANOVA a révélé un effet d'essai [$F(2,49)=219,25, p<0,001, \eta^2=0,90$]. Cet effet est significatif pour le temps de parcours [$F(1,50)=446,88, p<0,001, \eta^2=0,89$] et le nombre d'erreurs légales commises [$F(1,50)=267,63, p<0,001, \eta^2=0,82$], suggérant que les sujets se sont améliorés entre le premier et le cinquième essai, et ce, lors des deux périodes d'évaluation. Un effet de temps a également été identifié [$F(2,49)=10,58, p<0,001, \eta^2=0,30$]. Les ANOVAs effectuées a posteriori ont montré que cet effet n'était significatif que pour le temps de parcours [$F(1,50)=18,92, p<0,001, \eta^2=0,27$], indiquant que les sujets ont été plus rapides lors de la seconde évaluation. Enfin, un effet de progression de la maladie [$F(4,98)=3,81, p=0,006, \eta^2=0,25$] a été aussi révélé pour le temps de parcours [$F(2,50)=8,07, p=0,001, \eta^2=0,24$] et le nombre d'erreurs légales commises [$F(2,50)=5,49, p=0,007, \eta^2=0,18$]. Les analyses post hoc

(Bonferonni) ont montré que les patients à un stade avancé ont été plus lents et ont commis davantage d'erreurs que les sujets nouvellement diagnostiqués ($p < 0,05$) et que les sujets du groupe contrôle ($p < 0,05$). Aucune interaction entre les facteurs n'a été révélée.

L'analyse suivante visait à comparer la performance des sujets au premier essai de chaque période d'évaluation. La MANOVA a révélé un effet de progression de la maladie [$F(4,98)=3,07$, $p=0,02$, $\eta^2=0,21$] qui n'est significatif que pour le temps de parcours [$F(2,50)=6,16$, $p=0,004$, $\eta^2=0,20$]. Les comparaisons post hoc (Bonferonni) ont montré que les patients à un stade avancé ont été plus lents que les sujets du groupe contrôle ($p=0,004$). La MANOVA a également montré un effet de consolidation [$F(2,49)=7,33$, $p=0,002$, $\eta^2=0,23$] pour le temps de parcours [$F(1,50)=4,05$, $p=0,05$, $\eta^2=0,08$], suggérant que les sujets ont été plus rapides au premier essai de la seconde évaluation comparativement au premier essai de la première. Aucune interaction entre les facteurs n'a été révélée.

Pour ce qui est de l'analyse visant à comparer la performance des sujets au cinquième essai de chaque période d'évaluation, la MANOVA a révélé un effet de progression de la maladie [$F(4,98)=3,87$, $p=0,006$, $\eta^2=0,25$] pour le temps de parcours [$F(2,50)=8,08$, $p < 0,001$, $\eta^2=0,24$] et le nombre d'erreurs légales commises [$F(2,50)=6,43$, $p=0,003$, $\eta^2=0,20$]. Les analyses post hoc (Bonferonni) ont montré que les patients à un stade avancé ont commis davantage d'erreurs légales et qu'ils ont été plus lents que les patients nouvellement diagnostiqués ($p < 0,05$) et que les sujets du groupe contrôle ($p < 0,05$). On observe également un effet de consolidation [$F(2,49)=5,44$, $p=0,007$, $\eta^2=0,18$] qui n'est significatif que pour le temps de parcours [$F(1,50)=7,55$, $p=0,008$, $\eta^2=0,13$], suggérant que les sujets ont été plus rapides au cinquième essai de la seconde évaluation comparativement au cinquième essai de la première. Aucune interaction entre les facteurs n'a été révélée.

La dernière analyse avait pour objectif de préciser l'influence d'une défaillance dopaminergique sur la consolidation hors-ligne. On note un effet de progression de la maladie [$F(4,98)=31,01$, $p=0,019$, $\eta^2=0,21$] pour le temps de parcours [$F(2,50)=5,99$, $p=0,005$, $\eta^2=0,19$] et le nombre d'erreurs légales commises [$F(2,50)=3,45$, $p=0,039$, $\eta^2=0,12$]. Pour le temps de parcours, les comparaisons post hoc (Bonferroni) ont indiqué que les patients à un stade avancé ont été plus lents que les sujets du groupe contrôle ($p=0,006$) et que les patients nouvellement diagnostiqués ($p=0,036$). En ce qui a trait aux erreurs légales, les comparaisons post hoc (Bonferroni) n'ont révélé aucune différence entre les groupes ($p>0,05$). La MANOVA a aussi révélé un effet de temps [$F(2,49)=109,91$, $p<0,001$, $\eta^2=0,82$], suggérant que les sujets ont été plus lents [$F(1,50)=218,19$, $p<0,001$, $\eta^2=0,80$] et qu'ils ont commis davantage d'erreurs légales [$F(1,50)=147,79$, $p<0,001$, $\eta^2=0,73$] au premier essai de la seconde évaluation comparativement au dernier essai de la première évaluation. Aucune interaction entre les facteurs n'a été révélée.

En résumé, les résultats de cette expérience suggèrent que les trois groupes de sujets ont appris la tâche de labyrinthe caché. Cependant, de façon générale, les patients à un stade avancé ont été plus lents et ils ont fait davantage d'erreurs légales que les autres participants. De plus, tous les sujets qui ont participé à cette expérience ont eu de la difficulté à consolider le GMLT. Les résultats montrent que les sujets ont été plus rapides au premier essai de la seconde évaluation comparativement au premier essai de la première. Cependant, la taille d'effet est si faible qu'on peut considérer, à toute fin pratique, qu'ils se sont retrouvés en situation de réapprentissage après l'intervalle de trois mois. Les Figures 13 et 14 illustrent la performance des trois groupes de sujets au GMLT lors des deux sessions d'évaluation.

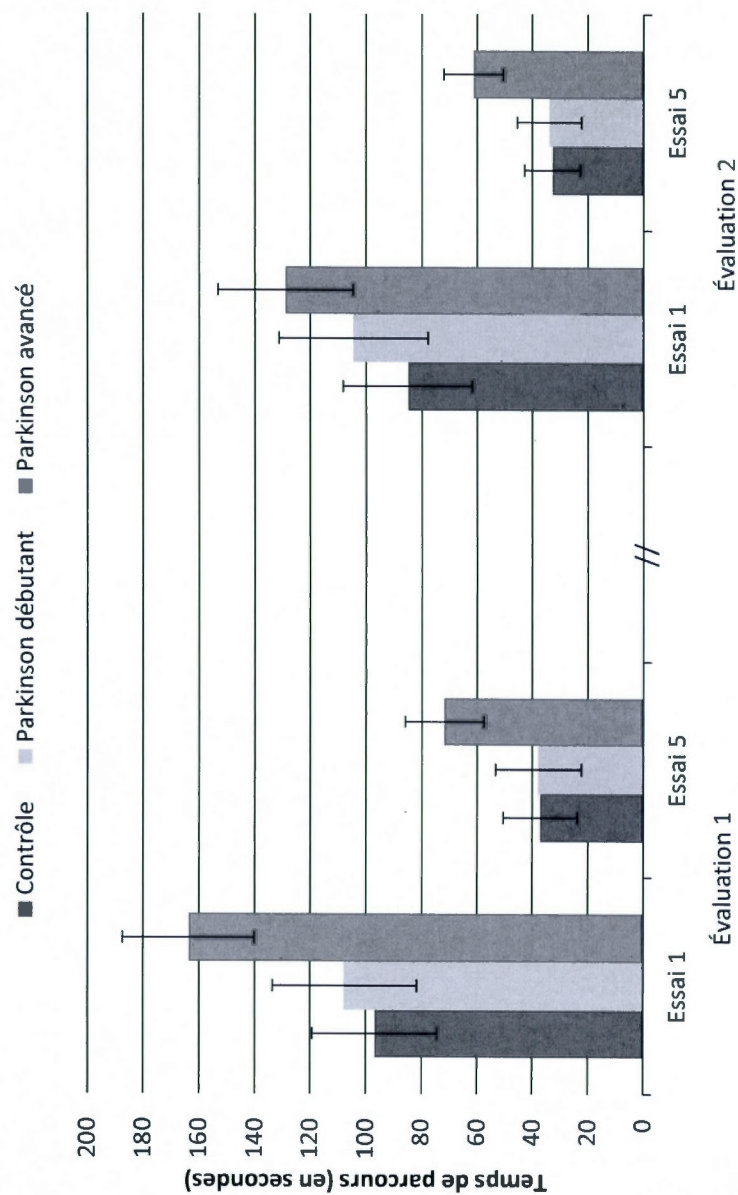


Figure 13. Durée du parcours au GMLT des trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).

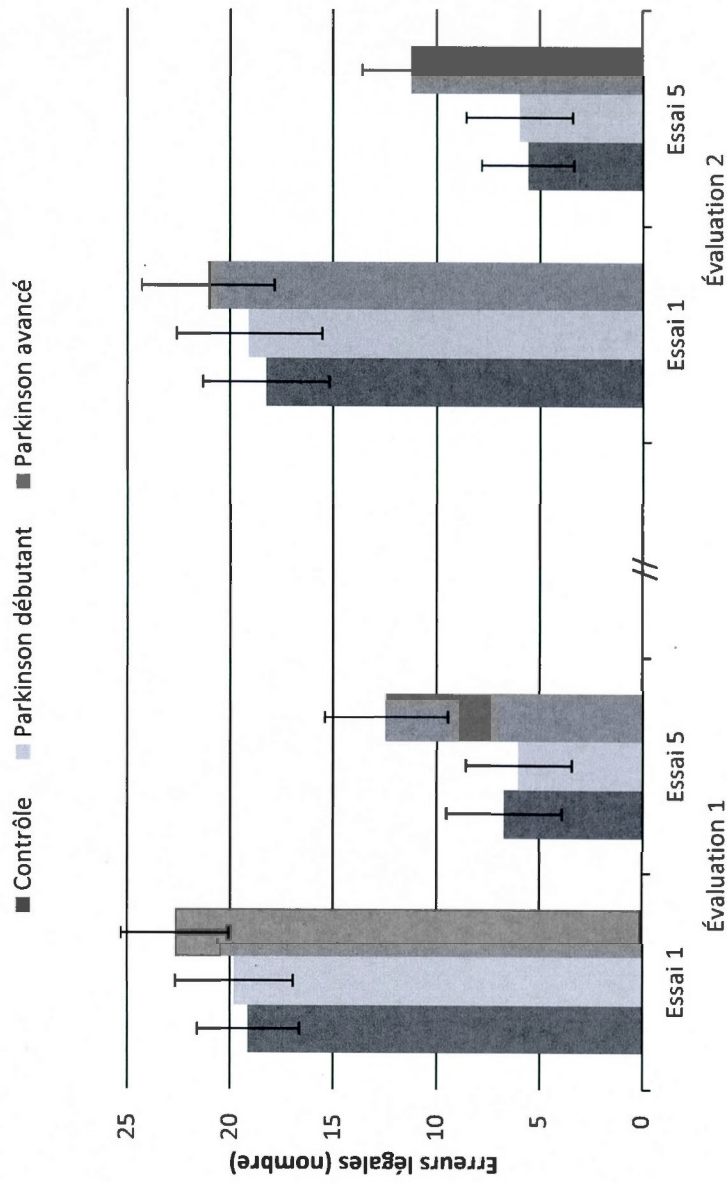


Figure 14. Nombre d'erreurs légales commises au GMLT par les trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).

4.3.2. Influence de l'âge et de la dépression sur la performance au Groton Maze learning Test

Des analyses ont montré que les sujets sains et les patients parkinsoniens à un stade avancé étaient significativement plus âgés que les patients nouvellement diagnostiqués. Puisque des corrélations significatives ont été identifiées entre l'âge des participants et les mesures de temps de parcours et d'erreurs légales ($p < 0,05$), des analyses ont été effectuées afin d'évaluer l'influence de l'âge sur la performance des sujets au GMLT. Les sujets contrôles ont été répartis en deux groupes selon leur âge : les dix participants les plus jeunes ont été placés dans un groupe (âge moyen : $59,50 \pm 3,95$) et les dix participants les plus âgés (âge moyen : $68 \pm 2,63$) ont été placés dans un second groupe. Des tests- t ont été effectués sur le temps de parcours et le nombre d'erreurs légales commises afin de comparer la performance de ces deux groupes de sujets sains au GMLT. Les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les groupes (tous les $p > 0,05$), et ce, malgré leur différence d'âge ($p < 0,05$). Ces résultats suggèrent donc que les effets identifiés seraient attribuables à la progression de la maladie et non pas à l'âge des sujets.

Par ailleurs, les sujets atteints de la MP ont obtenu un score significativement plus élevé que les sujets sains au BDI. Des analyses de corrélation ont été effectuées afin de déterminer si les symptômes dépressifs pouvaient être associés à la performance des participants au GMLT. Les analyses n'ont révélé aucune corrélation significative (tous les $p > 0,05$) entre les scores obtenus au BDI et les mesures de temps de parcours et d'erreurs légales. Ces mesures de dépression ne semblent donc pas être associées à la performance des participants au GMLT.

4.3.3. California Verbal Learning Test

La première ANOVA effectuée visait à préciser l'influence d'une défaillance dopaminergique sur la courbe d'apprentissage des sujets au CVLT. Les résultats ont

révélé un effet d'essai [$F(1,50)=617,87, p<0,001, \eta^2=0,92$], suggérant que les participants se sont améliorés progressivement au fil des essais. Une interaction TEMPS X PROGRESSION a également été révélée [$F(2,50)=4,11, p=0,022, \eta^2=0,14$]. Les analyses ont montré que les patients parkinsoniens à un stade avancé renaient globalement moins de mots aux cinq essais du rappel libre immédiat lors de la seconde évaluation [$F(1,17)=7,09, p=0,016, \eta^2=0,29$]. Afin de préciser la raison pour laquelle les patients à un stade avancé performant moins bien lors de seconde évaluation, des ANOVAs à un facteur (PROGRESSION) ont été menées sur le nombre de regroupement sémantique effectués lors des rappels. Lors de la première évaluation, l'ANOVA ne révèle aucun résultat significatif, suggérant que tous les sujets utilisent le regroupement sémantique de l'information de façon comparable. Cependant, lors de la seconde évaluation, l'ANOVA a révélé un effet de progression de la maladie [$F(2,50)=3,29, p=0,045, \eta^2=0,11$]. Les analyses post-hoc ont montré que lors de la seconde évaluation, les patients à un stade avancé avaient moins recours au regroupement sémantique que les sujets contrôles. La Figure 15 illustre la performance au CVLT pour les trois groupes de sujets à chacune des périodes d'évaluation.

La deuxième ANOVA avait pour objectif de comparer la performance des sujets au rappel libre différé. Les résultats ont uniquement révélé un effet de temps [$F(1,50)=12,70, p=0,001, \eta^2=0,19$], indiquant que les sujets ont nommé moins de mots au rappel libre différé lors de la seconde évaluation comparativement à la première évaluation. Le Figure 16 présente la performance des trois groupes de sujets au rappel libre différé aux deux périodes d'évaluation.

La dernière analyse visait à préciser l'implication de la mémoire déclarative dans l'apprentissage et la consolidation du GMLT. Les résultats sont présentés au Tableau 7 et montrent plusieurs corrélations significatives entre la performance des sujets au rappel libre immédiat et les mesures de temps de parcours du GMLT (temps

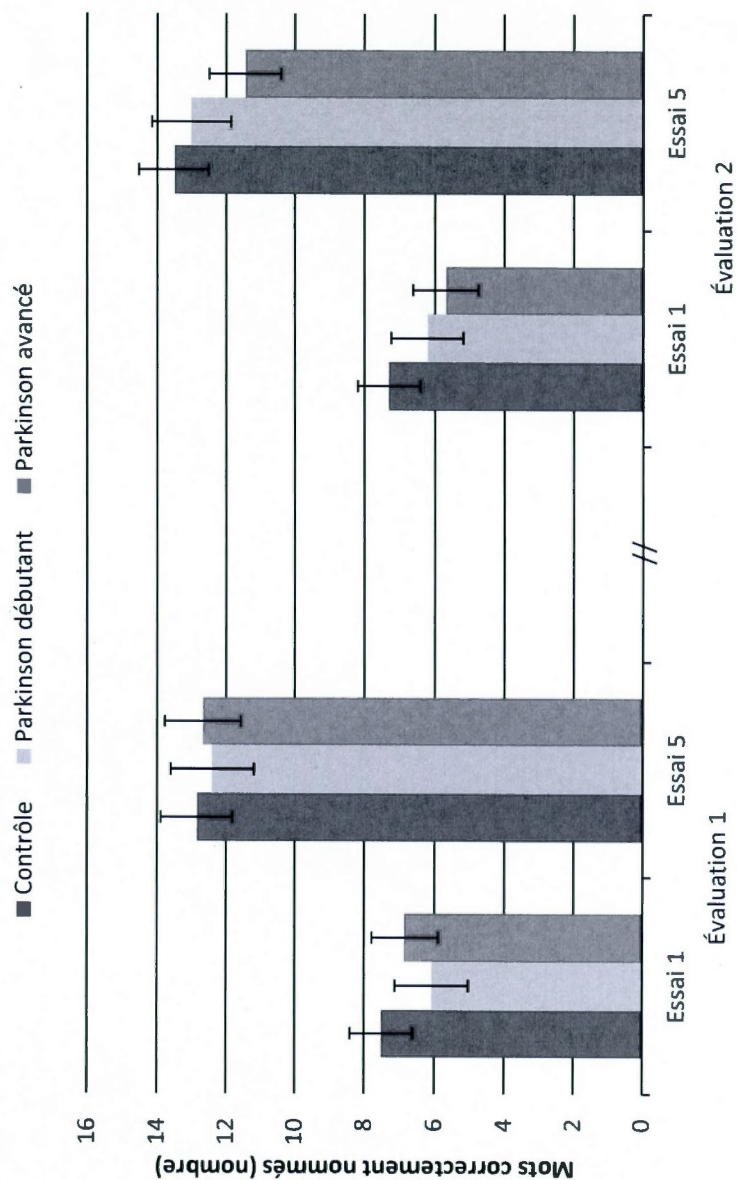


Figure 15. Nombre de mots correctement nommés au rappel libre immédiat du CVLT par les trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).

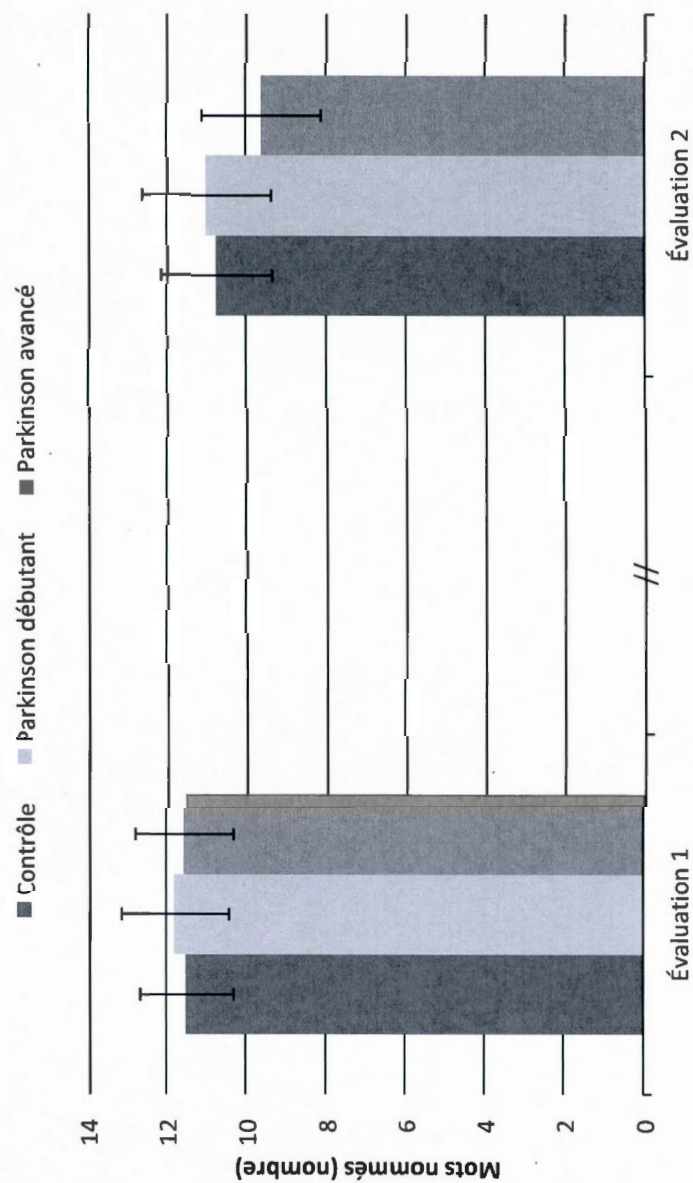


Figure 16. Nombre de mots correctement nommés au rappel libre différé du CVLT par les trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).

Tableau 7

Corrélations entre la performance au rappel libre immédiat du CVLT et les mesures de performance du GMLT lors des deux sessions d'évaluation

	Rappel libre immédiat du CVLT	
	Évaluation 1	Évaluation 2
Erreurs légales – 1 ^{er} essai, évaluation 1	-0,05	0,11
Erreurs légales – 5 ^e essai, évaluation 1	-0,16	-0,25
Erreurs légales – 1 ^{er} essai, évaluation 2	-0,18	-0,05
Erreurs légales – 5 ^e essai, évaluation 2	-0,13	-0,21
Temps de parcours – 1 ^{er} essai, évaluation 1	-0,29*	-0,21
Temps de parcours – 5 ^e essai, évaluation 1	-0,33*	-0,34*
Temps de parcours – 1 ^{er} essai, évaluation 2	-0,35*	-0,19
Temps de parcours – 5 ^e essai, évaluation 2	-0,29*	-0,29*

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

de parcours et erreurs légales). Ceci suggère que les sujets qui ont bien performé au rappel libre immédiat ont également été plus rapides pour compléter le bon parcours au GMLT.

4.3.4. Wisconsin Card Sorting Test

La MANOVA effectuée visait à préciser l'influence d'une défaillance dopaminergique sur la performance au WCST. Les résultats ont révélé un effet de progression de la maladie [$F(4,92)=5,39$, $p=0,001$, $\eta^2=0,34$] pour le nombre de bons classements [$F(2,47)=5,21$, $p=0,009$, $\eta^2=0,18$] et le nombre d'erreurs commises [$F(2,47)=8,37$, $p=0,001$, $\eta^2=0,26$]. Les analyses post hoc (Bonferonni) ont révélé que les patients à un stade avancé ont fait moins de bons classements que les sujets du groupe contrôle ($p=0,001$). Pour le nombre d'erreurs, les analyses ont révélé que les patients à un stade avancé ont fait davantage d'erreurs que les sujets nouvellement diagnostiqués ($p=0,008$) et que les sujets du groupe contrôle ($p=0,001$). Les Figures 17 et 18 illustrent la performance des trois groupes de sujets au WCST lors des deux sessions d'évaluation.

L'analyse suivante avait pour objectif de préciser l'implication des fonctions exécutives dans l'apprentissage et la consolidation du GMLT. Les résultats sont présentés dans le Tableau 8 et montrent plusieurs corrélations significatives entre le nombre d'erreurs commises au WCST et les mesures de performance au GMLT (temps de parcours et erreurs légales). Ceci indique que les sujets qui commettent plus d'erreurs au WCST ont tendance à être plus lents dans leur performance et à commettre davantage d'erreurs légales au GMLT.

4.4. Discussion

Cette expérience visait à préciser dans quelle mesure un système dopaminergique défaillant, tel qu'on le note dans la MP, influe sur l'apprentissage et la consolidation

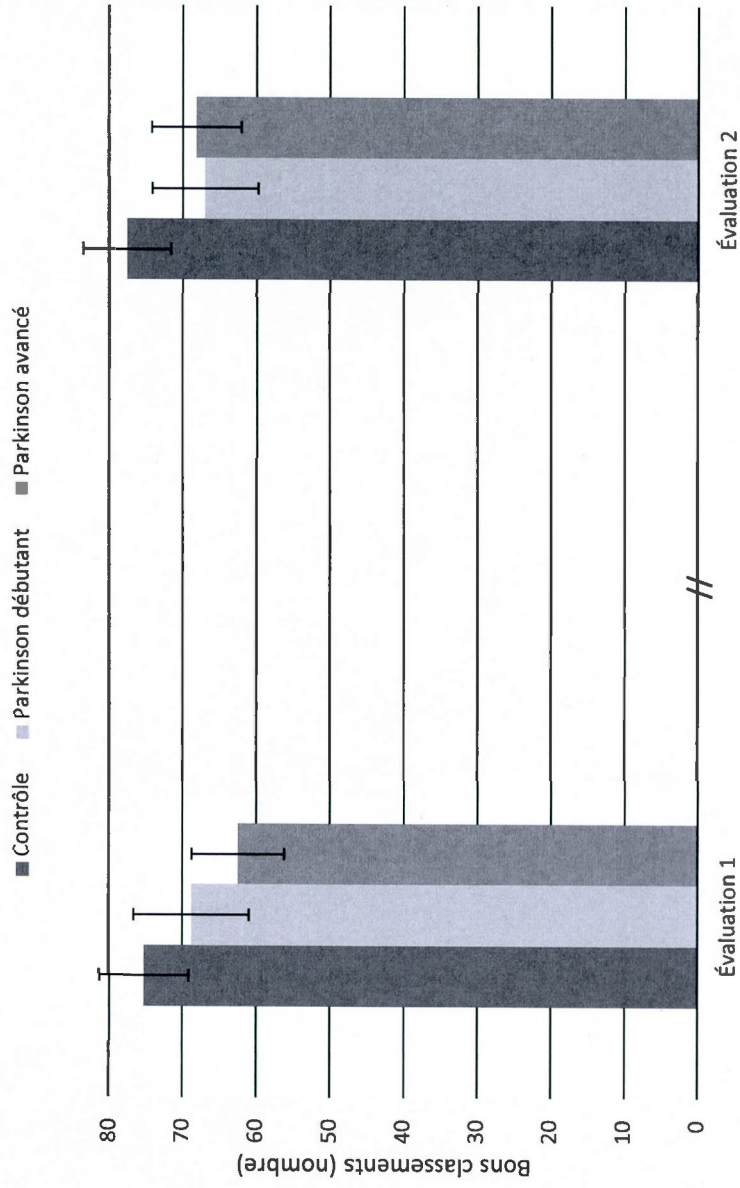


Figure 17. Nombre de bons classements effectués au WCST par les trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).

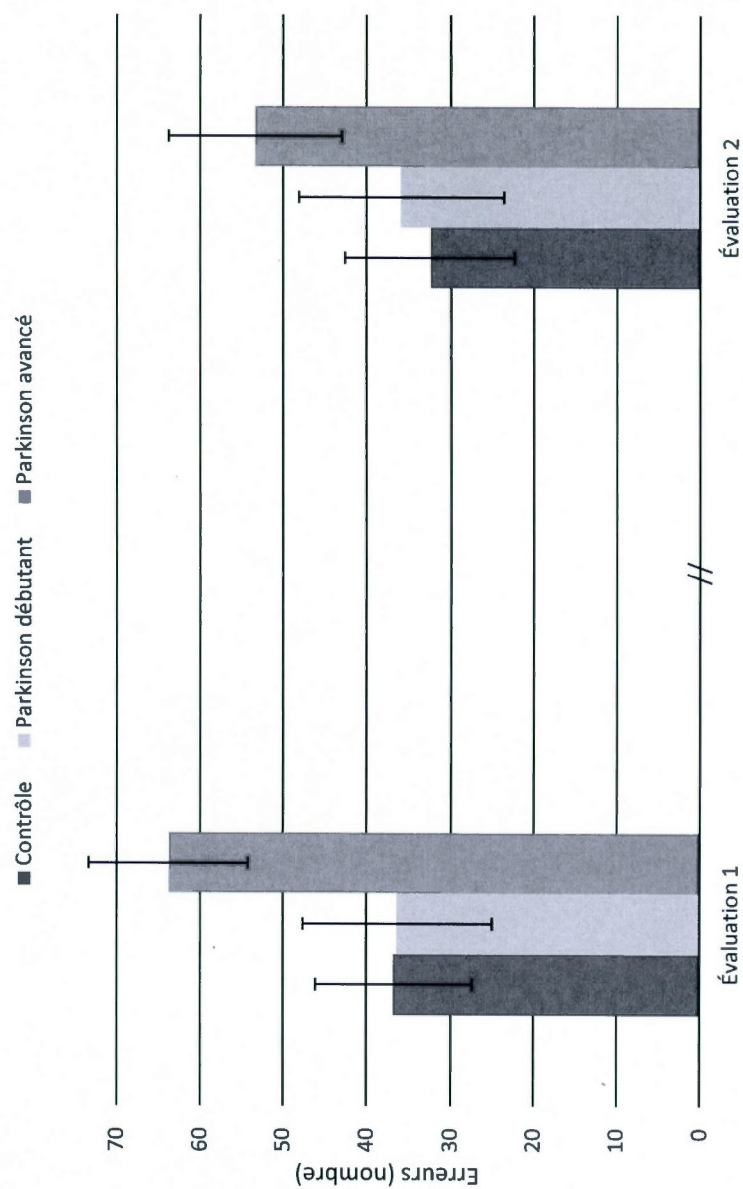


Figure 18. Nombre d'erreurs commises au WCST par les trois groupes de sujets lors des deux sessions d'évaluation (avec intervalles de confiance).

Tableau 8

Corrélations entre le nombre d'erreurs commises au WCST et les mesures de performance du GMLT lors des deux sessions d'évaluation

	Erreurs commises au WCST	
	Évaluation 1	Évaluation 2
Erreurs légales – 1 ^{er} essai, évaluation 1	0,37*	0,43**
Erreurs légales – 5 ^e essai, évaluation 1	0,49**	0,46**
Erreurs légales – 1 ^{er} essai, évaluation 2	0,26	0,47**
Erreurs légales – 5 ^e essai, évaluation 2	0,50**	0,51**
Temps de parcours – 1 ^{er} essai, évaluation 1	0,55 **	0,70**
Temps de parcours – 5 ^e essai, évaluation 1	0,56**	0,63**
Temps de parcours – 1 ^{er} essai, évaluation 2	0,38*	0,63**
Temps de parcours – 5 ^e essai, évaluation 2	0,55**	0,64**

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

d'une tâche informatisée de labyrinthe caché. La performance de patients à deux stades d'évolution de la maladie a été comparée à celle de sujets sains. Les participants ont été évalués à deux reprises, à trois mois d'intervalle.

Les résultats ont montré que tous les participants ont appris la tâche de labyrinthe caché. Cependant, les patients à un stade avancé ont mis plus de temps pour compléter le parcours du GMLT. La MP est souvent caractérisée par une lenteur dans l'exécution des mouvements (e.g. Samii et al., 2004). Puisque les difficultés de mouvement sont habituellement plus marquées chez les patients à un stade avancé (e.g., Kulisevsky et al., 2013), on peut penser que c'est la raison pour laquelle ces sujets sont demeurés plus lents que les autres participants lors des deux sessions d'évaluation.

Les patients à un stade avancé ont aussi commis davantage d'erreurs légales que les autres participants. Il s'avère que le système responsable du monitoring des erreurs serait assujéti au fonctionnement du cortex préfrontal (MacDonald, Cohen, Stenger, & Carter, 2000; Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004). Dans la MP, les études d'imagerie cérébrale ont souvent documenté un hypofonctionnement frontal (Ito et al., 2004; Owen, Doyon, Dagher, Sadikot, & Evans, 1998). Comme les GB, particulièrement le noyau caudé, entretiennent des connexions étroites avec le cortex frontal (de la Fuente-Fernández, 2011), la défaillance dopaminergique qui survient dans le striatum a aussi un impact sur le fonctionnement du cortex frontal. Cet hypofonctionnement frontal pourrait expliquer la défaillance du système de monitoring des erreurs observée chez les patients à un stade avancé. Le noyau caudé n'étant affecté que plus tardivement dans l'évolution de la maladie (Agid et al., 1993; Kish, Shannak, & Hornykiewicz, 1988), on peut penser que les circuits fronto-striataux seraient encore assez fonctionnels chez les patients nouvellement diagnostiqués pour permettre la gestion des erreurs. Les résultats des participants au WCST appuient cette notion. En effet, le WCST est particulièrement sensible aux

dysfonctions frontales (e.g., Demakis, 2003) et seuls les patients à un stade avancé ont moins bien réussi ce test. De plus, on a montré que les sujets qui commettaient plus d'erreurs au WCST avaient une performance plus faible dans la tâche de labyrinthe.

Les systèmes de mémoire procédurale et de mémoire déclarative ne sont pas complètement indépendants. Dans les faits, l'apprentissage d'une nouvelle habileté débute souvent par l'apprentissage de certaines informations déclaratives (Knowlton & Moody, 2008). D'ailleurs, la présente étude montre un lien entre l'apprentissage de la tâche de labyrinthe et l'efficacité de la mémoire déclarative. En effet, les sujets qui ont eu une bonne performance au rappel libre immédiat du CVLT ont également été plus rapides pour compléter le parcours du GMLT. Par ailleurs, des études utilisant l'IRMf ont montré que les sujets parkinsoniens utilisaient le système déclaratif pour apprendre une nouvelle habileté (Beauchamp et al., 2008; Moody et al., 2004). Comme certaines tâches ne peuvent pas être acquises de façon déclarative, on documente alors des déficits dans l'apprentissage de ces tâches particulières, puisqu'elles ont une composante procédurale plus prononcée (Poldrack et al., 1999). Dans cette perspective, on peut penser que les patients nouvellement diagnostiqués ont été en mesure d'apprendre le parcours du labyrinthe en utilisant un système déclaratif mieux préservé, alors que les patients à un stade plus avancé ont eu plus de difficultés. Les résultats des participants au CVLT appuient cette perspective. En effet, le système de mémoire déclarative était plus fragile chez les patients à un stade avancé. Leur performance était comparable à celle des autres participants lors de la première session d'évaluation, mais ils ont retenu globalement moins de mots que ces derniers lors de la deuxième session.

Malgré tout, les courbes d'apprentissage des trois groupes de sujets étaient comparables. L'hétérogénéité des tâches procédurales employées pourrait expliquer pourquoi d'autres études ont rapporté un déficit de l'apprentissage procédural dans la

MP (Doyon et al., 1998; Knowlton et al., 1996; Krebs et al., 2001; Muslimovic et al., 2007; Saint-Cyr et al., 1988). En plus du système procédural, l'acquisition de certaines habiletés nécessite l'implication de diverses fonctions cognitives, telles les fonctions exécutives, la mémoire de travail, la mémoire déclarative et l'attention. Les composantes cognitives spécifiques à chacune de ces tâches pourraient donc influencer la performance des sujets atteints de la MP. Plus les systèmes cognitifs sollicités sont affectés par la MP, plus les patients auraient de la difficulté à apprendre ces habiletés.

De façon intéressante, les trois groupes de sujets ont eu de la difficulté à consolider la tâche de labyrinthe caché. Les résultats indiquent que les participants se sont retrouvés, à toute fin pratique, en situation de réapprentissage après l'intervalle de trois mois. Certains aspects neurofonctionnels pourraient expliquer ce résultat. En effet, il est bien établi que le vieillissement normal engendre des modifications importantes dans le système dopaminergique nigro-strié (Buchman et al., 2012; De Keyser et al., 1990; Fearnley & Lees, 1991; Reeves et al., 2002). On observe notamment une réduction du nombre de neurones dopaminergiques dans la SNpc et une diminution de l'activité des enzymes de biosynthèse de la DA. L'atteinte dopaminergique est cependant beaucoup plus importante dans la MP. En conséquence, on peut penser que le processus de consolidation est particulièrement sensible à la défaillance dopaminergique et que même les changements qui surviennent dans le vieillissement normal sont susceptibles de perturber la consolidation d'une nouvelle habileté. Les résultats de l'Expérience 2 appuient cette perspective et montrent un déficit sur le plan de la consolidation chez les sujets âgés comparativement aux sujets jeunes. Toutefois, le fait que des sujets âgés aient bénéficié des gains hors-ligne sur une tâche de lecture en miroir après un intervalle de trois mois suggère que d'autres facteurs sont impliqués (H Cohen & Pourcher, 2007). Le niveau de maîtrise de la tâche pourrait être l'un de ces facteurs. En effet, à l'aide d'un apprentissage séquentiel oculomoteur, Albouy et al. (2008) ont montré que seuls

les meilleurs sujets au terme de la séance d'entraînement avaient bénéficié des gains hors-ligne 24 heures plus tard. De plus, dans une analyse complémentaire, on a montré que la performance des dix sujets âgés les plus jeunes était comparable à celle des dix sujets sains les plus vieux, et ce, malgré leur différence d'âge. Il y a donc lieu de préciser quelles sont les étapes où les processus de consolidation sont modulés par l'âge.

Certains aspects méthodologiques peuvent également expliquer pourquoi tous les participants ont eu de la difficulté à consolider le GMLT. En effet, il est possible que le devis expérimental choisi n'ait pas favorisé la consolidation de la tâche de labyrinthe. À l'aide d'une tâche de discrimination perceptuelle, Hauptmann et al. (2005) ont montré qu'un nouvel apprentissage se consolidait mieux lorsque la performance des participants était stable à la fin la séance d'expérimentation, c'est-à-dire qu'aucune amélioration supplémentaire n'était observée malgré la pratique. Seuls les participants dont la courbe d'apprentissage s'était stabilisée avant la fin de la première séance ont bénéficié des gains hors-ligne. Après cinq parcours consécutifs du labyrinthe, on ne sait pas si cet effet de stabilité a été atteint.

Cette expérience a permis de préciser l'impact d'un système dopaminergique défaillant, tel qu'on le note dans la MP, sur la consolidation d'une nouvelle habileté. Il faut retenir que les patients nouvellement diagnostiqués ont appris la tâche de labyrinthe caché de façon comparable aux sujets du groupe contrôle et que tous les participants ont eu de la difficulté à consolider le parcours, suggérant que le processus de consolidation est particulièrement sensible à la défaillance dopaminergique. Cependant, puisque certains ont montré que les sujets âgés étaient en mesure de consolider une nouvelle habileté, d'autres facteurs sont à considérer.

CHAPITRE V

DISCUSSION GENERALE

Les expériences menées dans le cadre de cette thèse visaient à mieux cerner les conditions dans lesquelles une nouvelle habileté est consolidée. Dans les trois expériences présentées, les sujets ont été évalués à deux reprises, à trois mois d'intervalle sur une tâche informatisée de labyrinthe caché. La première expérience a examiné l'effet de deux conditions d'interférence sur les gains effectués lors de la tâche de labyrinthe caché. Il s'est avéré que la nature de l'interférence, qu'elle soit de nature semblable ou différente, n'a pas influencé la performance des jeunes adultes qui ont participé à l'étude.

La deuxième expérience a investigué les effets du vieillissement normal sur la consolidation et le maintien à long terme des gains effectués lors d'une tâche de labyrinthe caché. Chez les sujets jeunes, l'effet de pratique de la première session était encore observé après un intervalle de trois mois. Quant aux sujets âgés, ils ont eu plus de difficulté à consolider la tâche de labyrinthe et ils se sont retrouvés, à toute fin pratique, en situation de réapprentissage après ce même délai. Ainsi, ces résultats nous permettent de croire que l'âge a un effet délétère sur la consolidation de la tâche de labyrinthe.

Enfin, la troisième expérience a examiné l'influence de différents niveaux de défaillance dopaminergique sur la consolidation d'une tâche de labyrinthe caché. Pour ce faire, des patients parkinsoniens à des étapes différentes dans l'évolution de

la maladie ont été recrutés. Tous les participants ont été en mesure d'apprendre la tâche de labyrinthe. Cependant, les patients à un stade avancé ont eu davantage de difficultés avec les aspects exécutifs et déclaratifs de la tâche de labyrinthe. De plus, les sujets sains et les deux groupes de sujets atteints de la MP ont eu de la difficulté à consolider la tâche. En effet, pour les trois groupes expérimentaux, l'effet de pratique de la première séance n'était plus observé après un intervalle de trois mois.

5.1. Interférence

L'interférence est une condition dans laquelle un premier apprentissage peut être gênée si on tente d'apprendre une deuxième tâche dans les minutes qui suivent la période d'entraînement (Brashers-Krug et al., 1996; Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004; Walker et al., 2003). Ce phénomène d'interférence a été rapporté à quelques reprises, mais d'autres ne l'ont pas observé (Balas et al., 2007; Krakauer et al., 1999). Diverses explications ont été proposées pour mieux comprendre ce phénomène d'interférence. Certains auteurs ont avancé l'idée que, pour qu'il y ait interférence dans la consolidation d'un nouvel apprentissage, il faudrait que la nouvelle tâche soit une version alternative de la tâche initiale (Brashers-Krug et al., 1996; Goedert & Willingham, 2002; Shadmehr & Brashers-Krug, 1997). D'autres ont plutôt proposé que l'interférence était causée par un chevauchement des réseaux neuronaux impliqués dans chacun des apprentissages (Bays et al., 2005; Dudai, 2004; Lundbye-Jensen et al., 2011; Robertson, 2012; Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004). Ce chevauchement entraînerait alors une compétition pour l'utilisation des ressources cérébrales et l'apprentissage de la deuxième tâche empêcherait la consolidation de la première, en perturbant les mécanismes neuronaux toujours actifs à la suite de l'entraînement. Enfin, certains croient que l'interférence est le résultat d'une difficulté à former des représentations mnésiques spécifiques à chaque tâche (Robertson, 2004).

Les résultats de l'Expérience 1 laissent croire que la nature des habiletés apprises durant une période d'entraînement a peu d'impact sur le phénomène d'interférence. Ainsi, l'apprentissage successif de deux tâches similaires ne générerait pas nécessairement la consolidation du premier apprentissage. Le même raisonnement peut être avancé si les tâches partagent peu de points communs. L'interférence entre deux apprentissages est donc susceptible d'être observée même si les deux tâches sont très différentes. Ce résultat va donc à l'encontre de l'idée selon laquelle la seconde tâche doit être une version proche ou alternative de la tâche initiale pour que le phénomène d'interférence intervienne. Les résultats de Balas et al. (2007) appuient cette idée et montrent que le fait d'écrire des mots dans une calligraphie familière immédiatement après l'apprentissage d'une tâche d'opposition séquentielle des doigts au pouce a des conséquences délétères sur la consolidation de cet apprentissage.

Par ailleurs, l'Expérience 1 a également permis de jeter un peu de lumière sur la nature des mécanismes possiblement impliqués dans le phénomène d'interférence. En effet, les résultats ne suggèrent pas que ce phénomène est nécessairement attribuable à un chevauchement des réseaux neuronaux (Bays et al., 2005; Dudai, 2004; Lundbye-Jensen et al., 2011; Robertson, 2012; Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004), ni à une difficulté à former des représentations mnésiques spécifiques à chacun des apprentissages (Robertson, 2004). Si tel était le cas, la nature de l'interférence aurait eu un impact sur le phénomène d'interférence. Ceci laisse croire que d'autres systèmes sont impliqués. Des études récentes ont montré que le CPFDL était impliqué (D. A. Cohen & Robertson, 2011; Costanzi et al., 2009; T. G. Lee et al., 2013). Par exemple, dans une étude effectuée auprès des rongeurs, Costanzi et al. (2009) ont montré qu'une lésion au niveau du cortex préfrontal diminuait considérablement l'effet d'interférence entre deux apprentissages. De façon intéressante, Galea, Albert, Ditye et Miall (2009) ont montré que la rTMS, appliquée au niveau du CPFDL, facilitait la consolidation d'une tâche de TRS. Lorsque les jeunes adultes ont été testés à nouveau après un intervalle de huit heures sans

sommeil, seuls les participants ayant reçu la rTMS au niveau du CPFDL – particulièrement dans l'hémisphère droit – avaient amélioré leur performance. Les auteurs ont avancé que, en perturbant le fonctionnement du CPFDL, l'implication des systèmes de mémoire plus conscients diminue, ce qui libère davantage de ressources pour le système procédural. Cette idée peut nous aider à mieux comprendre l'implication du CPFDL dans le phénomène d'interférence. Si les sujets doivent apprendre deux tâches dans un court laps de temps et qu'ils tentent d'effectuer ces apprentissages de façon explicite, ceci risque de limiter les ressources disponibles pour le système procédural et ainsi de causer l'interférence. D'autres ont aussi proposé que son rôle consisterait à extraire les aspects qui sont communs à plusieurs apprentissages et le phénomène d'interférence serait observé lorsque les traces mnésiques de ces apprentissages se confondent (Robertson, 2012).

Ainsi, les résultats de l'Expérience 1 laissent croire que, dans certaines conditions, le phénomène d'interférence n'intervient pas. D'autres facteurs, tel le niveau de développement des structures frontales ou la volonté d'apprendre les tâches de façon plus consciente, peuvent intervenir dans ce phénomène et moduler l'interférence entre deux apprentissages.

5.2. Gains hors-ligne

Les gains hors-ligne se remarquent par une amélioration de la performance entre deux périodes d'évaluation, sans entraînement supplémentaire (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004). Ces gains ont été observés dans divers contextes d'apprentissage, tels les tâches de TRS, les tâches d'opposition séquentielle des doigts au pouce, la lecture en miroir et le classement probabiliste (H Cohen & Pourcher, 2007; Karni et al., 1998; Press et al., 2005; Shadmehr & Brashers-Krug, 1997). Ils ont également été remarqués auprès de diverses populations, dont les enfants (Dorfberger et al., 2007) et les sujets âgés (H Cohen & Pourcher, 2007). Néanmoins, il semblerait que toutes les

habiletés ne soient pas consolidées de cette façon. En effet, la performance peut demeurer stable entre les évaluations dans le cas de certaines tâches. Par exemple, aucun gain hors-ligne n'est observé sur les tâches d'adaptation sensori-motrice et d'adaptation perceptivo-motrice (Brashers-Krug et al., 1996; Krakauer et al., 1999).

Dans les trois expériences menées, on n'a observé aucun gain hors-ligne après un intervalle de trois mois sur la tâche de labyrinthe caché, ce qui est en accord avec les études qui n'ont pas remarqué de tels gains après un intervalle de 24 heures (Brashers-Krug et al., 1996; Krakauer et al., 1999). Une des façons d'expliquer cette absence de gains hors-ligne est de considérer que les sujets ont pratiquement atteints leurs limites physiologiques à la fin de la période d'entraînement initiale. En effet, on constate que, au terme de la première session d'évaluation, les sujets avaient atteint un niveau de performance qui laisse peu de place aux gains supplémentaires. Plus spécifiquement, à la fin de la première séance, la plupart des jeunes adultes étaient en mesure de compléter le bon parcours – qui était constitué de 28 déplacements – en commettant seulement quelques erreurs, et ce, en moins de 25 secondes. Ce résultat soulève certaines questions relativement à la nature des gains hors-ligne. On peut avancer l'idée que, dans certaines conditions d'apprentissage, il serait commun de ne pas observer de gains hors-ligne, voire même d'observer une détérioration de la performance entre les deux périodes d'évaluation. Par exemple, si les sujets atteignent un plafond dans la performance à la fin de la première séance, il serait peu probable de remarquer des gains hors-ligne. Ainsi, dans un contexte où on porte une attention particulière à la vitesse d'exécution de la tâche, on peut penser que des aspects moteurs limitent les progrès supplémentaires possibles. Le même raisonnement peut être avancé si on s'intéresse à une mesure de précision. Si le sujet complète la tâche en commettant seulement quelques erreurs à la fin de la première session, il y aurait alors peu de place pour les gains supplémentaires. Cette idée pourrait expliquer pourquoi on n'observe pas de gains hors-ligne lors de la consolidation des tâches d'adaptation sensorimotrice et d'adaptation perceptivo-motrice (Brashers-Krug et al.,

1996; Krakauer et al., 1999). En effet, dans l'étude menée par Krakauer et al. (1999), on remarque que la performance des sujets est déjà très satisfaisante à la fin de la première session et que ces derniers s'améliorent peu lors de la seconde session d'évaluation.

À la lumière de ces informations, on peut affirmer que les gains hors-lignes n'interviennent pas systématiquement dans la consolidation d'une nouvelle habileté. Même si ce phénomène a largement été documenté, la nature de la tâche à apprendre et les limites physiologiques de l'organisme peuvent intervenir et limiter les gains hors-ligne.

5.3. Compensation d'une atteinte procédurale

Selon la nature de la tâche à apprendre, l'apprentissage d'une nouvelle habileté sollicite fréquemment plusieurs systèmes cognitifs, tels les fonctions exécutives et la mémoire déclarative (Knowlton & Moody, 2008; Van Horn et al., 1998). Cependant, l'exécution de la tâche devient graduellement automatique et ces systèmes sont de moins en moins sollicités (Doyon et al., 1998; Doyon et al., 2003). Une étude en IRMf a montré que les sujets âgés sollicitaient surtout l'hippocampe pour apprendre une tâche de prédiction probabiliste, alors que les jeunes adultes sollicitent plutôt le noyau caudé (J. R. Simon, Vaidya, et al., 2011). D'autres études d'imagerie ont également montré que les sujets atteints de la MP utilisaient le système déclaratif pour apprendre de nouvelles habiletés qui sollicitent habituellement le système procédural, soit la Tour de Londres et le classement probabiliste (Beauchamp et al., 2008; Moody et al., 2004). D'un point de vue fonctionnel, on peut avancer l'idée que, lorsque le système procédural est atteint, les systèmes de mémoire plus conscients, mieux préservés, sont en mesure de compenser cette atteinte. On peut alors considérer que les sujets qui présentent une atteinte procédurale demeurent dépendants de ces

systèmes lors de l'apprentissage d'une nouvelle habileté, ce qui les empêche de procéduraliser la tâche.

Dans cette perspective, on peut penser que les sujets âgés et les sujets atteints de la MP ont fait appel au système déclaratif pour apprendre la tâche de labyrinthe caché. Le résultat de l'Expérience 3 ont révélé que le système déclaratif – tel que mesuré par le CVLT – était plus fragile chez les patients à un stade avancé de la MP, ce qui pourrait expliquer pourquoi ces derniers ont eu une moins bonne performance que les sujets du groupe contrôle et que ceux nouvellement diagnostiqués sur la tâche de labyrinthe. Par ailleurs, on a aussi montré un lien entre l'apprentissage du GMLT et l'efficacité de la mémoire déclarative, puisque les sujets qui ont été meilleurs au rappel libre immédiat du CVLT ont également été plus rapides pour compléter le parcours au GMLT. Ceci laisse croire que, pour certaines populations, par exemple les sujets âgés et les sujets atteints de la MP, les apprentissages procéduraux se font surtout en sollicitant les systèmes de mémoire explicites. Cependant, ces systèmes ont leur limite et ils ne peuvent pas compenser entièrement l'atteinte procédurale. Certaines tâches sont plus difficiles à acquérir de façon déclarative, on documente alors des déficits dans l'apprentissage de ces tâches particulières, puisqu'elles ont une composante procédurale plus prononcée (Joel et al., 2005; Poldrack et al., 1999).

Par ailleurs, on ne sait pas si le système déclaratif est aussi efficace que le système procédural pour consolider les nouvelles habiletés. Ceci expliquerait pourquoi les sujets âgés et les sujets atteints de la MP se sont retrouvés en situation de réapprentissage après un intervalle de trois mois. Ainsi, on peut avancer que, lorsque le système procédural est atteint, l'intervention du système déclaratif permet aux sujets d'améliorer leur performance sur une tâche particulière, sans toutefois garantir la consolidation des gains.

5.4. Considérations neurofonctionnelles de la consolidation

D'un point de vue neurofonctionnel, il a été mis en évidence que le système dopaminergique doit être pris en compte si on veut bien comprendre le phénomène de consolidation (Legault et al., 2006; Packard & McGaugh, 1994; Packard & White, 1991; Willuhn & Steiner, 2008, 2009). En effet, il a été montré que la consolidation d'une nouvelle habileté était gênée lorsque les niveaux de DA dans un organisme ne sont pas optimaux. De plus, il semble que la gravité de l'atteinte dopaminergique influencerait la consolidation d'un nouvel apprentissage (Doyon et al., 1998). La MP est le trouble typique d'une défaillance dopaminergique. En effet, la neuropathologie de ce trouble est principalement caractérisée par une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNpc (Agid et al., 1989), indiquant la pertinence d'étudier cette population afin de mieux comprendre le rôle de la DA dans divers processus. Cependant, on sait que les cellules dopaminergiques sont également sensibles aux effets du vieillissement (Buchman et al., 2012; De Keyser et al., 1990; Fearnley & Lees, 1991; Reeves et al., 2002). Par exemple, en analysant le cerveau de 744 sujets âgés décédés (sans MP), Buchman et al. (2012) ont montré que près du tiers des sujets présentaient une perte neuronale importante dans la SNpc. Plus spécifiquement, les analyses post-mortem menées par Ma, Röyttä, Collan et Rinne (1999) ont révélé que le nombre de cellules dopaminergiques dans la SNpc diminuait de 9,8% par décennie. À titre de comparaison, la perte neuronale dans le néocortex est estimée à seulement 10% sur toute la durée de la vie (Pakkenberg & Gundersen, 1997). Certaines études ont également eu recours à la tomographie par émission de positrons pour quantifier la dégénérescence du système dopaminergique chez les sujets âgés et dans la MP (Morrish, Rakshi, Bailey, Sawle, & Brooks, 1998; Morrish, Sawle, & Brooks, 1996; Wang et al., 1998). Plus spécifiquement, Wang et al. (1998) ont montré que la densité des récepteurs D1 diminuait de façon significative avec l'âge dans le putamen (7,4% par décennie) et dans le noyau caudé (6,9% par décennie). La dégénérescence du système dopaminergique est cependant beaucoup plus

significative dans la MP. Sur une période de 12 mois, Morrish et al. (1996) ont observé une diminution de 12% dans l'efficacité des mécanismes de synthèse de la DA au niveau du putamen, et ce, chez des patients parkinsoniens dont la durée moyenne de la maladie était de 40 mois.

Les résultats de l'Expérience 3 ont révélé que les sujets sains et les deux groupes de sujets atteints de la MP – représentant deux niveaux d'atteinte dopaminergique – ont eu de la difficulté à consolider la tâche de labyrinthe caché. Ainsi, les trois expériences menées permettent de constater qu'après un intervalle de trois mois, l'effet de pratique de la première session n'est observé que chez les sujets jeunes, suggérant que le processus de consolidation est facilement entravé chez des participants plus âgés. Des aspects neurofonctionnels en lien avec le système dopaminergique peuvent expliquer ces résultats. En effet, on peut penser que le processus de consolidation est particulièrement fragile et que l'atteinte dopaminergique qui survient dans le vieillissement normal est suffisamment importante pour interférer dans la consolidation d'une nouvelle habileté. Ainsi, après un intervalle de trois mois, l'effet de pratique de la première séance n'est observable que lorsque les niveaux de DA dans un organisme sont optimaux. Ceci expliquerait pourquoi une atteinte sur le plan de la consolidation a été observée dans le vieillissement normal et dans la MP, alors que les jeunes adultes ont mieux consolidé la tâche de labyrinthe. Cette idée est appuyée par plusieurs études effectuées auprès de rongeurs qui ont établi un lien direct entre l'efficacité de la transmission dopaminergique et la consolidation d'une nouvelle habileté (Legault et al., 2006; Willuhn & Steiner, 2008, 2009).

Bien que l'atteinte dopaminergique soit celle qui soit la plus saillante dans la MP, on sait que d'autres systèmes neurochimiques sont également atteints à divers degrés, dont les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentaire ventrale, les neurones sérotoninergiques du noyau du Raphe, les neurones noradrénergiques du locus

coeruleus et l'ensemble du système cholinergique (Agid et al., 1987; Paulus & Jellinger, 1991; Zweig et al., 1993). Parmi ces systèmes, seul le système cholinergique a été associé à l'apprentissage d'une nouvelle habileté (Packard, 2008). Cependant, aucune évidence ne montre qu'un de ces systèmes est impliqué dans la consolidation des apprentissages procéduraux, renforçant ainsi la pertinence de l'hypothèse dopaminergique présentée précédemment. Par exemple, on sait que la maladie d'Alzheimer est caractérisée par une réduction des niveaux d'acétylcholine (Craig, Hong, & McDonald, 2011) et que les processus permettant la consolidation des nouvelles habiletés seraient intacts chez les patients atteints de cette maladie (Rouleau, Salmon, & Vrbancic, 2002; Schmitz et al., 2014).

Par ailleurs, des gains hors-ligne ont été observés sur une tâche de lecture en miroir après un intervalle de trois mois chez des sujets âgés (H Cohen & Pourcher, 2007), ce qui laisse croire que d'autres facteurs peuvent moduler l'implication du système dopaminergique dans la consolidation des nouvelles habiletés. Par exemple, on peut penser que la DA est moins impliquée dans la consolidation des tâches dont la composante cognitive est plus prononcée. Ceci expliquerait pourquoi les sujets âgés peuvent consolider une tâche de lecture en miroir malgré une légère atteinte dopaminergique (H Cohen & Pourcher, 2007).

5.5. Limites et perspectives

Cette étude comporte plusieurs limites. D'un point de vue méthodologique la taille des échantillons pourrait poser problème. Bien que les échantillons puissent paraître réduits, le nombre de participants est relativement comparable à celui des autres études qui ont porté sur un sujet similaire et les tailles d'effet se sont révélées adéquates.

Ensuite, le nombre d'essais dans chaque session aurait pu être plus élevé, ce qui aurait peut-être favorisé la consolidation de la tâche de labyrinthe caché. Ainsi, à

l'aide d'une tâche de discrimination perceptuelle, Hauptmann et al. (2005) ont montré que seuls les sujets dont la performance était stable au terme de la séance d'entraînement – c'est-à-dire que la pratique supplémentaire n'entraînait aucun gain de performance – ont bénéficié des gains hors-ligne. Après cinq parcours consécutifs du labyrinthe, on ne sait pas si cet effet de stabilité a été atteint. Un entraînement plus long aurait peut-être permis d'observer une meilleure consolidation de la tâche et ainsi d'observer une meilleure rétention à long terme. Cependant, des aspects pratiques ont appuyé la décision de limiter la période d'entraînement à cinq essais. En effet, le GMLT est une tâche exigeante pour les sujets atteints de la MP, qui sont plus limités sur le plan moteur. Il aurait pu être plus difficile pour eux de compléter plusieurs essais consécutifs supplémentaires. Par ailleurs, il a déjà été montré qu'après cinq essais, la procéduralisation de la tâche du GMLT était déjà atteinte (Boulanger et al., 2006).

Dans l'expérience visant à mieux comprendre le fonctionnement de la consolidation lorsque les niveaux de DA dans l'organisme ne sont pas optimaux, il n'y avait pas de mesure objective de la DA. Les différents niveaux de défaillance dopaminergique ont été inférés à partir de la condition médicale des sujets atteints de la MP. Une telle mesure aurait permis de quantifier davantage le rôle de la DA dans la consolidation d'une nouvelle habileté. Par exemple, le recours à la tomographie par émission de positrons, lorsque combinée à un ligand radioactif, aurait permis de quantifier la dénervation dopaminergique dans le striatum (Masilamoni et al., 2010).

Enfin, il reste à déterminer si les conclusions de ces expériences sont généralisables à l'ensemble des tâches procédurales. Diverses tâches expérimentales permettent d'évaluer l'acquisition d'une nouvelle habileté. Certaines d'entre elles, comme la poursuite rotative (Grafton et al., 1992), la TRS (Segar, 1994) et le dessin en miroir (Schnider et al., 1995), sont de nature motrice. D'autres, comme la Tour de Toronto (Saint-Cyr et al., 1988) et la lecture en miroir (H Cohen & Pourcher, 2007; Koenig et

al., 1999), ont une composante cognitive plus prononcée. La façon dont les aspects moteurs et cognitifs sont distribués pourrait donc jouer sur les performances.

Les résultats de cette étude ouvrent la porte à des investigations intéressantes. L'Expérience 1 montre le rôle important que joue le CPFDL dans l'interférence et la consolidation d'une nouvelle habileté. Étant donné que cette structure connaît une maturation plus tardive (Casey et al., 2000), ceci pourrait expliquer que les enfants soient moins sensibles à l'interférence (Dorfberger et al., 2007). Il serait donc pertinent de préciser les mécanismes responsables de la consolidation des apprentissages dans une perspective développementale afin de mieux comprendre le rôle du CPFDL dans le phénomène d'interférence.

De plus, on a avancé l'idée que l'atteinte dopaminergique qui caractérise le vieillissement normal est suffisamment importante pour gêner la consolidation des nouvelles habiletés. Cependant, il a été montré que les sujets âgés pouvaient bénéficier des gains hors-ligne sur une tâche de lecture en miroir après un intervalle de trois mois (H Cohen & Pourcher, 2007), ce qui laisse croire que d'autres facteurs modulent l'implication du système dopaminergique dans la consolidation des apprentissages procéduraux. La nature de la tâche à apprendre pourrait figurer parmi ces facteurs. Par exemple, on peut penser que l'effet délétère de la défaillance dopaminergique est moins apparent si la tâche à consolider a une composante cognitive plus prononcée. En conséquence, afin de mieux comprendre le rôle de la DA dans la consolidation d'une nouvelle habileté, il y a lieu de préciser l'influence de ces facteurs lorsque les niveaux de DA dans l'organisme ne sont pas optimaux.

CONCLUSION

En analyse finale, on constate que, contrairement à l'idée véhiculée dans le vieil adage « *practice makes perfect* », la pratique à elle seule ne garantit pas nécessairement le maintien à long terme des gains effectués sur une tâche particulière. Même si les sujets atteignent un bon niveau de performance au terme de la séance d'entraînement, la consolidation de la tâche n'est pas garantie. En effet, dans la présente étude, les sujets âgés et les sujets atteints de la MP ont développé une assez bonne maîtrise de la tâche de labyrinthe, mais ils ne l'ont pas consolidé et ils se sont retrouvés en situation de réapprentissage lors de la deuxième séance trois mois plus tard. La consolidation d'une nouvelle habileté n'est donc pas un processus unitaire et la pratique n'est pas le seul facteur qui détermine la rétention à long terme d'une habileté. Plusieurs facteurs et systèmes peuvent intervenir pour favoriser ou empêcher la consolidation des gains. L'âge du sujet, la maturation des structures frontales, les aspects exécutifs et déclaratifs en lien avec la tâche et l'intégrité du système dopaminergique figurent parmi ces facteurs.

ANNEXE A

PREMIÈRE LETTRE D'APPROBATION ÉTHIQUE

UQAM Université du Québec à Montréal

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

Comité départemental d'éthique

Conformité à l'éthique en matière de recherche impliquant la participation de sujets humains

Le Comité d'éthique du département de psychologie, mandaté à cette fin par l'Université du Québec à Montréal, a examiné le protocole de recherche suivant:

Étudiante : Annie-Claude Paris

Directeur : Henri Cohen

Département : Psychologie

Titre : Étude sur l'apprentissage d'une habileté spatiale


Ce protocole de recherche est jugé conforme aux pratiques habituelles et répond entièrement aux normes établies par la "Politique institutionnelle de déontologie" de l'UQAM.

Le projet est jugé recevable sur le plan éthique.

Membres du Comité:

NOM	POSTE OCCUPÉ	DÉPARTEMENT
Mara Brendgen	Professeure	Psychologie
Christian Thiboutot	Professeur	Psychologie
Catherine Amiot	Professeure	Psychologie
Maryvonne Merri	Professeure	Psychologie

23 décembre 2009
Date


Mara Brendgen
Présidente du comité départemental

ANNEXE B

DEUXIÈME LETTRE D'APPROBATION ÉTHIQUE

IRB APPROVAL/REB ATTESTATION FORM: EXPEDITED REVIEW



STUDY APPROVAL DATE: AUGUST 28, 2007

THE APPROVAL IS VALID FOR ONE YEAR AND EXPIRES ON AUGUST 27, 2008.

ORIGINAL APPLICANT: Mr. Charles Garneau, Memory & Motor Skills Disorders Research Centre

INITIAL REVIEW: The following study, and informed consent document dated August 8, 2007, qualify for and were reviewed under the Expedited Review provisions of the *Institutional Review Board Services* procedures by Dr. Fernand Laurendeau, Chairman, Quebec Institutional Review Board (QC IRB), on August 28, 2007 at Outremont, QC.

Final Study No.: CCPD-801 (undated)

Final Study Title: The study of cognition in healthy adult volunteers : build-up of a cohort of control subjects for the study of cognition in Parkinson's disease.

Sponsored by: NAME: N/A
ADDRESS:

UNCONDITIONAL APPROVAL: The research project, including any revisions, modifications or corrections arising from the initial review (if any), are hereby unconditionally approved as described in this section.

Final Study No.: CCPD-801 (undated)

Final Study Title: The study of cognition in healthy adult volunteers : build-up of a cohort of control subjects for the study of cognition in Parkinson's disease.

Informed Consent Version: 08-Aug-07

INVESTIGATOR APPROVAL:

Qualified Investigator Name/Site Address: Dr. Emmanuelle Pourcher, 65, Sainte-Anne, 3ième étage, Québec, QC

Other Investigator(s) at the site: None

ATTESTATION: The IRB complies with Health Canada REB Regulations/ICH GCP Guidelines/21CFR, Parts 50 & 56. DHHS Section 45 CFR 46 and the Tri-Council Policy Statement for Ethical Conduct of Research Involving Humans.

Dr. Fernand Laurendeau, BA, MD, FRCSC FACS
Chairman, Quebec Institutional Review Board



REFERENCES

- Abel, T., & Lattal, K. M. (2001). Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Current Opinion in Neurobiology*, 11(2), 180-187. doi: 10.1016/S0959-4388(00)00194-X
- Agid, Y., Cervera, P., Hirsch, E., Javoy-Agid, F., Lehericy, S., Raisman, R., & Ruberg, M. (1989). Biochemistry of Parkinson's disease 28 years later: A critical review. *Movement Disorders*, 4(S1), S126-S144. doi: 10.1002/mds.870040514
- Agid, Y., Javoy-Agid, F., & Ruberg, M. (1987). Biochemistry of neurotransmitters in Parkinson's disease. In C. D. Marsden & S. Fahn (Eds.), *Movement disorders* 2 (pp. 166-230). London: Butterworth.
- Agid, Y., Ruberg, M., Javoy-Agid, F., Hirsch, E., Raisman-Vozari, R., Vyas, S., . . . Z., P. (1993). Are dopaminergic neurons selectively vulnerable to Parkinson's disease ? *Advances in Neurology*, 60, 148-164.
- Agostino, R., Sanes, J. N., & Hallett, M. (1996). Motor skill learning in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 139(2), 218-226. doi: 10.1016/S0022-510X(96)00060-3
- Albouy, G., Sterpenich, V., Balteau, E., Vandewalle, G., Desseilles, M., Dang-Vu, T., . . . Maquet, P. (2008). Both the hippocampus and striatum are involved in consolidation of motor sequence memory. *Neuron*, 58(2), 261-272. doi: 10.1016/j.neuron.2008.02.008
- Badgaiyan, R. D., Fischman, A. J., & Alpert, N. M. (2007). Striatal dopamine release in sequential learning. *Neuroimage*, 38(3), 549-556. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.052
- Balas, M., Netser, S., Giladi, N., & Karni, A. (2007). Interference to consolidation phase gains in learning a novel movement sequence by handwriting: dependence on laterality and the level of experience with the written sequence. *Experimental Brain Research*, 180, 237-246. doi: 10.1007/s00221-007-0851-1

- Barnes, C. A. (2003). Long-Term Potentiation and the Ageing Brain. *Philosophical Transactions: Biological Sciences*, 358(1432), 765-772. doi: 10.2307/3558178
- Bays, P. M., Flanagan, J. R., & Wolpert, D. M. (2005). Interference between velocity-dependent and position-dependent force-fields indicates that tasks depending on different kinematic parameters compete for motor working memory. *Experimental Brain Research*, 163(3), 400-405. doi: 10.1007/s00221-005-2299-5
- Beauchamp, M. H., Dagher, A., Panisset, M., & Doyon, J. (2008). Neural substrates of cognitive skill learning in Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 68(2), 134-143. doi: 10.1016/j.bandc.2008.03.008
- Beaunieux, H., Hubert, V., Witkowski, T., Pitel, A.-L., Rossi, S., Danion, J.-M., . . . Eustache, F. (2006). Which processes are involved in cognitive procedural learning? *Memory*, 14(5), 521-539. doi: 10.1080/09658210500477766
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio: Psychological Corporation.
- Bernheimer, H., Birkmayer, W., Hornykiewicz, O., Jellinger, K., & Seitelberger, F. (1973). Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington Clinical, morphological and neurochemical correlations. *Journal of the Neurological Sciences*, 20(4), 415-455.
- Bolam, J. P., Hanley, J. J., Booth, P. A. C., & Bevan, M. D. (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia. *Journal of Anatomy*, 196(04), 527-542. doi: 10.1046/j.1469-7580.2000.19640527.x
- Boulanger, M., Snyder, P. J., & Cohen, H. (2006). Ralentissement cognitif dans le vieillissement: fonctions executives et apprentissage procedural lors d'une tache informatisee de labyrinthe. *Annales Medico-Psychologiques*, 164(6), 463-469. doi: 10.1016/j.amp.2005.01.001
- Braak, H., Tredici, K. D., Rüb, U., de Vos, R. A. I., Jansen Steur, E. N. H., & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2), 197-211. doi: 10.1016/S0197-4580(02)00065-9
- Brashers-Krug, T., Shadmehr, R., & Bizzi, E. (1996). Consolidation in human motor memory. *Nature*, 382(6588), 252-255. doi: 10.1038/382252a0

- Brooks, S. P., Trueman, R. C., & Dunnett, S. B. (2007). Striatal lesions in the mouse disrupt acquisition and retention, but not implicit learning, in the SILT procedural motor learning task. *Brain Research*, 1185, 179-188. doi: 10.1016/j.brainres.2007.09.017
- Brown, R. M., Robertson, E. M., & Press, D. Z. (2009). Sequence Skill Acquisition and Off-Line Learning in Normal Aging. *PLoS ONE*, 4(8), e6683. doi: 10.1371/journal.pone.0006683
- Buchman, A. S., Shulman, J. M., Nag, S., Leurgans, S. E., Arnold, S. E., Morris, M. C., . . . Bennett, D. A. (2012). Nigral pathology and parkinsonian signs in elders without Parkinson disease. *Annals of Neurology*, 71(2), 258-266. doi: 10.1002/ana.22588
- Casey, B. J., Giedd, J. N., & Thomas, K. M. (2000). Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biological Psychology*, 54(1-3), 241-257. doi: 10.1016/S0301-0511(00)00058-2
- Chang, L., Jiang, C. S., & Ernst, T. (2009). Effects of age and sex on brain glutamate and other metabolites. *Magnetic Resonance Imaging*, 27(1), 142-145. doi: 10.1016/j.mri.2008.06.002
- Christensen, H. (2001). What cognitive changes can be expected with normal ageing? *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 35(6), 768-775. doi: 10.1046/j.1440-1614.2001.00966.x
- Churchill, J. D., Stanis, J. J., Press, C., Kushelev, M., & Greenough, W. T. (2003). Is procedural memory relatively spared from age effects? *Neurobiology of Aging*, 24(6), 883-892. doi: 10.1016/s0197-4580(02)00194-x
- Coats, R. O., Snapp-Childs, W., Wilson, A. D., & Bingham, G. P. (2013). Perceptuo-motor learning rate declines by half from 20s to 70/80s. *Experimental Brain Research*, 225(1), 75-84. doi: 10.1007/s00221-012-3349-4
- Cohen, D. A., & Robertson, E. M. (2011). Preventing interference between different memory tasks. *Nat Neurosci*, 14(8), 953-955. doi: 10.1038/nn.2840
- Cohen, H., Bouchard, S., Scherzer, P., & Whitaker, H. (1994). Language and verbal reasoning in Parkinson's disease. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology*, 7, 166-175.

- Cohen, H., & Pourcher, E. (2007). Intact encoding, impaired consolidation in procedural learning in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 179(4), 703-708. doi: 10.1007/s00221-006-0827-6
- Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: Dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207-210. doi: 10.1126/science.7414331
- Cooper, A. J., & Stanford, I. M. (2001). Dopamine D2 receptor mediated presynaptic inhibition of striatopallidal GABAA IPSCs in vitro. *Neuropharmacology*, 41(1), 62-71. doi: 10.1016/S0028-3908(01)00038-7
- Corsi, P. M. (1972). *Human memory and the medial temporal region of the brain*. (Ph.D.), McGill University, Montreal.
- Costanzi, M., Saraulli, D., Rossi-Arnaud, C., Aceti, M., & Cestari, V. (2009). Memory impairment induced by an interfering task is reverted by pre-frontal cortex lesions: A possible role for an inhibitory process in memory suppression in mice. *Neuroscience*, 158(2), 503-513. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.08.026
- Craig, L. A., Hong, N. S., & McDonald, R. J. (2011). Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(6), 1397-1409. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.03.001
- Craik, F., & Salthouse, T. (2000). *The Handbook of Aging and Cognition (2nd ed.)*. Mahwah: Lawrence Erlbaum.
- Crowley, K. (2011). Sleep and Sleep Disorders in Older Adults. *Neuropsychology Review*, 21(1), 41-53. doi: 10.1007/s11065-010-9154-6
- Daselaar, S. M., Rombouts, S. A. R. B., Veltman, D. J., Raaijmakers, J. G. W., & Jonker, C. (2003). Similar network activated by young and old adults during the acquisition of a motor sequence. *Neurobiology of Aging*, 24(7), 1013-1019. doi: 10.1016/S0197-4580(03)00030-7
- De Keyser, J., Ebinger, G., & Vauquelin, G. (1990). Age-related changes in the human nigrostriatal dopaminergic system. *Annals of Neurology*, 27(2), 157-161. doi: 10.1002/ana.410270210
- de la Fuente-Fernández, R. (2011). Frontostriatal Cognitive Staging in Parkinson's Disease. *Parkinson's Disease*, 2012. doi: 10.1155/2012/561046

- De Lau, L. M. L., & Breteler, M. M. B. (2006). Epidemiology of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 5(6), 525-535. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70471-9
- De Long, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 281-285. doi: 10.1016/0166-2236(90)90110-V
- De Long, M. R., & Wichmann, T. (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Archives of Neurology*, 64(1), 20-24. doi: 10.1001/archneur.64.1.20
- Deary, I. J., Corley, J., Gow, A. J., Harris, S. E., Houlihan, L. M., Marioni, R. E., . . . Starr, J. M. (2009). Age-associated cognitive decline. *British Medical Bulletin*, 92(1), 135-152. doi: 10.1093/bmb/ldp033
- Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., & Ober, B. A. (1987). *The California Verbal Learning Test—Research edition*. New York: Psychological Corporation.
- Demakis, G. J. (2003). A meta-analytic review of the sensitivity of the Wisconsin Card Sorting Test to frontal and lateralized frontal brain damage. *Neuropsychology*, 17(2), 255-264. doi: 10.1037/0894-4105.17.2.255
- Dorfberger, S., Adi-Japha, E., & Karni, A. (2007). Reduced Susceptibility to Interference in the Consolidation of Motor Memory before Adolescence. *PLoS ONE*, 2(2), 1-6. doi: 10.1371/journal.pone.0000240
- Doyon, J., Gaudreau, D., Jr, R. L., Castonguay, M., Bédard, P. J., Bédard, F., & Bouchard, J. P. (1997). Role of the Striatum, Cerebellum, and Frontal Lobes in the Learning of a Visuomotor Sequence. *Brain and Cognition*, 34(2), 218-245. doi: 10.1006/brcg.1997.0899
- Doyon, J., Laforce, R., Bouchard, G., Gaudreau, D., Roy, J., Poirier, M., . . . Bouchard, J.-P. (1998). Role of the striatum, cerebellum and frontal lobes in the automatization of a repeated visuomotor sequence of movements. *Neuropsychologia*, 36(7), 625-641. doi: 10.1016/S0028-3932(97)00168-1
- Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 41(3), 252-262. doi: 10.1016/S0028-3932(02)00158-6
- Doyon, J., Song, A. W., Karni, A., Lalonde, F., Adams, M. M., & Ungerleider, L. G. (2002). Experience-Dependent Changes in Cerebellar Contributions to Motor Sequence Learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(2), 1017-1022. doi: 10.1073/pnas.022615199

- Dudai, Y. (2002). *Memory from A to Z: Keywords, concepts and beyond*. New York: Oxford University Press.
- Dudai, Y. (2004). The Neurobiology of Consolidations, Or, How Stable is the Engram? *Annual Review of Psychology*, 55(1), 51-86. doi: 10.1146/annurev.psych.55.090902.142050
- Emre, M. (2003). Dementia associated with Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*, 2(4), 229-237. doi: 10.1016/S1474-4422(03)00351-X
- Era, P., Sainio, P., Koskinen, S., Ohlgren, J., Härkänen, T., & Aromaa, A. (2011). Psychomotor speed in a random sample of 7,979 subjects aged 30 years and over. *Aging clinical and experimental research*, 23(2), 135-144.
- Fearnley, J. M., & Lees, A. J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114(5), 2283-2301. doi: 10.1093/brain/114.5.2283
- Fernandez-Ruiz, J., Wang, J., Aigner, T. G., & Mishkin, M. (2001). Visual habit formation in monkeys with neurotoxic lesions of the ventrocaudal neostriatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(7), 4196-4201. doi: 10.1073/pnas.061022098
- Fischer, S., Hallschmid, M., Elsner, A. L., & Born, J. (2002). Sleep forms memory for finger skills. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(18), 11987-11991. doi: 10.1073/pnas.182178199
- Flitman, S., O'Grady, J., Cooper, V., & Grafman, J. (1997). PET imaging of maze processing. *Neuropsychologia*, 35(4), 409-420. doi: 10.1016/S0028-3932(96)00086-3
- Foerde, K., & Poldrack, R. A. (2009). Procedural Learning in Humans. In R. S. Editor-in-Chief: Larry (Ed.), *Encyclopedia of Neuroscience* (pp. 1083-1091). Oxford: Academic Press.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-Mental State" A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
- Galea, J. M., Albert, N. B., Ditye, T., & Miall, R. C. (2009). Disruption of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Facilitates the Consolidation of Procedural

- Skills. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1158-1164. doi: 10.1162/jocn.2009.21259
- Goedert, K. M., & Willingham, D. B. (2002). Patterns of Interference in Sequence Learning and Prism Adaptation Inconsistent With the Consolidation Hypothesis. *Learning and Memory*, 9(5), 279-292. doi: 10.1101/lm.50102
- Grafton, S. T., Mazziotta, J. C., Presty, S., Friston, K. J., Frackowiak, R. S., & Phelps, M. E. (1992). Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *The Journal of Neuroscience*, 12(7), 2542-2548.
- Grant, D. A., & Berg, E. A. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses to new responses in a Weigl-Type card-sorting problem. *Journal of Experimental Psychology*, 38(4), 404-411. doi: 10.1037/h0059831
- Haber, S. N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat*, 26(4), 317-330. doi: 10.1016/j.jchemneu.2003.10.003
- Hadj-Bouziane, F., Meunier, M., & Boussaoud, D. (2003). Conditional visuo-motor learning in primates: a key role for the basal ganglia. *Journal of Physiology-Paris*, 97(4-6), 567-579. doi: 10.1016/j.jphysparis.2004.01.014
- Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Yeo, R. A., & Marder, E. (1990). Procedural memory in Parkinson's disease: Impaired motor but not visuoperceptual learning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12(2), 323-339. doi: 10.1080/01688639008400978
- Hauptmann, B., & Karni, A. (2002). From primed to learn: the saturation of repetition priming and the induction of long-term memory. *Cognitive Brain Research*, 13(3), 313-322. doi: 10.1016/S0926-6410(01)00124-0
- Hauptmann, B., Reinhart, E., Brandt, S. A., & Karni, A. (2005). The predictive value of the leveling off of within session performance for procedural memory consolidation. *Cognitive Brain Research*, 24(2), 181-189. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2005.01.012
- Head, D., Raz, N., Gunning-Dixon, F., Williamson, A., & Acker, J. D. (2002). Age-related differences in the course of cognitive skill acquisition: The role of regional cortical shrinkage and cognitive resources. *Psychology and Aging*, 17(1), 72-84. doi: 10.1037/0882-7974.17.1.72

- Herz, M. J., & Peeke, H. V. (1971). Impairment of extinction with caudate nucleus stimulation. *Brain Research*, 33(2), 519-522.
- Hubble, J. P. (1998). Aging and the basal ganglia. *Neurologic Clinics*, 16(3), 649-657. doi: 10.1016/S0733-8619(05)70086-4
- Hubert, V., Beaunieux, H., Chételat, G., Platel, H., Landeau, B., Viader, F., . . . Eustache, F. (2009). Age-related changes in the cerebral substrates of cognitive procedural learning. *Human Brain Mapping*, 30(4), 1374-1386. doi: 10.1002/hbm.20605
- Ito, K., Kato, T., Nagano-Saito, A., Arahata, Y., Abe, Y., Kawatsu, S., . . . Kachi, T. (2004). PET/SPECT characterization of cognitive deficits in Parkinson's disease. *International Congress Series*, 1264(0), 26-32. doi: 10.1016/j.ics.2003.12.050
- Janacsek, K., Fiser, J., & Nemeth, D. (2012). The best time to acquire new skills: age-related differences in implicit sequence learning across the human lifespan. *Developmental Science*, 15(4), 496-505. doi: 10.1111/j.1467-7687.2012.01150.x
- Joel, D., Zohar, O., Afek, M., Hermesh, H., Lerner, L., Kuperman, R., . . . Inzelberg, R. (2005). Impaired procedural learning in obsessive-compulsive disorder and Parkinson's disease, but not in major depressive disorder. *Behavioural Brain Research*, 157(2), 253-263. doi: 10.1016/j.bbr.2004.07.006
- Kandel, E. R. (2001). The Molecular Biology of Memory Storage: A Dialogue Between Genes and Synapses. *Science*, 294(5544), 1030-1038. doi: 10.1126/science.1067020
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995). Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377(6545), 155-158. doi: 10.1038/377155a0
- Karni, A., Meyer, G., Rey-Hipolito, C., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1998). The acquisition of skilled motor performance: Fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(3), 861-868. doi: 10.1073/pnas.95.3.861
- Karni, A., & Sagi, D. (1993). The time course of learning a visual skill. *Nature*, 365(6443), 250-252.

- Kish, S. J., Shannak, K., & Hornykiewicz, O. (1988). Uneven pattern of dopamine loss in the striatum of patients with idiopathic Parkinson's disease. Pathophysiologic and clinical implications. *The New England Journal of Medicine*, 318(14), 876-880. doi: 10.1056/NEJM198804073181402
- Knowlton, B. J., Mangels, J. A., & Squire, L. R. (1996). A Neostriatal Habit Learning System in Humans. *Science*, 273(5280), 1399-1402. doi: 10.1126/science.273.5280.1399
- Knowlton, B. J., & Moody, T. D. (2008). Procedural Learning in Humans *Learning and Memory: A Comprehensive Reference* (pp. 321-340). Oxford: Academic Press.
- Koenig, O., Thomas-Anterion, C., & Laurent, B. (1999). Procedural learning in Parkinson's disease: Intact and impaired cognitive components. *Neuropsychologia*, 37(10), 1103-1109. doi: 10.1016/S0028-3932(99)00040-8
- Korman, M., Doyon, J., Doljansky, J., Carrier, J., Dagan, Y., & Karni, A. (2007). Daytime sleep condenses the time course of motor memory consolidation. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1206-1213. doi: 10.1038/nn1959
- Krakauer, J. W., Ghilardi, M.-F., & Ghez, C. (1999). Independent learning of internal models for kinematic and dynamic control of reaching. *Nature Neuroscience*, 2(11), 1026-1031. doi: 10.1038/14826
- Krebs, H. I., Hogan, N., Hening, W., Adamovich, S. V., & Poizner, H. (2001). Procedural motor learning in parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 141(4), 425-437. doi: 10.1007/s002210100871
- Kulisevsky, J., Luquin, M. R., Arbelo, J. M., Burguera, J. A., Carrillo, F., Castro, A., . . . Yañez, R. (2013). Advanced Parkinson's disease: Clinical characteristics and treatment (part 1). *Neurología (English Edition)*, 28(8), 503-521. doi: 10.1016/j.nrleng.2013.05.002
- Kumari, V., Gray, J., Corr, P., Mulligan, O., Cotter, P., & Checkley, S. (1997). Effects of acute administration of d-amphetamine and haloperidol on procedural learning in man. *Psychopharmacology*, 129(3), 271-276. doi: 10.1007/s002130050190
- Lanciego, J. L., Luquin, N., & Obeso, J. A. (2012). Functional Neuroanatomy of the Basal Ganglia. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2(12). doi: 10.1101/cshperspect.a009621

- Lechner, H. A., Squire, L. R., & Byrne, J. H. (1999). 100 Years of Consolidation—Remembering Müller and Pilzecker. *Learning and Memory*, 6(2), 77-87.
- Lee, T. D., & Magill, R. A. (1983). *The locus of contextual interference in motor-skill acquisition* (Vol. 9). Washington, DC, ETATS-UNIS: American Psychological Association.
- Lee, T. G., Blumenfeld, R. S., & D'Esposito, M. (2013). Disruption of dorsolateral but not ventrolateral prefrontal cortex improves unconscious perceptual memories. *Journal of Neuroscience*, 33(32), 13233-13237. doi: 10.1523/jneurosci.5652-12.2013
- Legault, G., Smith, C. T., & Beninger, R. J. (2006). Post-training intra-striatal scopolamine or flupenthixol impairs radial maze learning in rats. *Behavioural Brain Research*, 170(1), 148-155. doi: 10.1016/j.bbr.2006.02.010
- Lundbye-Jensen, J., Petersen, T. H., Rothwell, J. C., & Nielsen, J. B. (2011). Interference in ballistic motor learning: specificity and role of sensory error signals. *PLoS ONE*, 6(3), e17451. doi: 10.1371/journal.pone.0017451
- Ma, S. Y., Røyttät, M., Collan, Y., & Rinne, J. O. (1999). Unbiased morphometrical measurements show loss of pigmented nigral neurones with ageing. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 25(5), 394-399. doi: 10.1046/j.1365-2990.1999.00202.x
- MacDonald, A. W., Cohen, J. D., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2000). Dissociating the Role of the Dorsolateral Prefrontal and Anterior Cingulate Cortex in Cognitive Control. *Science*, 288(5472), 1835-1838. doi: 10.1126/science.288.5472.1835
- Maquet, P., Laureys, S., Peigneux, P., Fuchs, S., Petiau, C., Phillips, C., . . . Cleeremans, A. (2000). Experience-dependent changes in cerebral activation during human REM sleep. *Nat Neurosci*, 3(8), 831-836. doi: 10.1038/77744
- Masilamoni, G., Votaw, J., Howell, L., Villalba, R. M., Goodman, M., Voll, R. J., . . . Smith, Y. (2010). 18F-FECNT: Validation as PET dopamine transporter ligand in parkinsonism. *Experimental Neurology*, 226(2), 265-273. doi: 10.1016/j.expneurol.2010.08.024
- McGaugh, J. L. (2000). Memory - A century of consolidation. *Science*, 287(5451), 248-251. doi: 10.1126/science.287.5451.248

- Mochizuki-Kawai, H., Kawamura, M., Hasegawa, Y., Mochizuki, S., Oeda, R., Yamanaka, K., & Tagaya, H. (2004). Deficits in long-term retention of learned motor skills in patients with cortical or subcortical degeneration. *Neuropsychologia*, 42(13), 1858-1863. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.03.012
- Moody, T. D., Bookheimer, S. Y., Vanek, Z., & Knowlton, B. J. (2004). An Implicit Learning Task Activates Medial Temporal Lobe in Patients With Parkinson's Disease. *Behavioral Neuroscience*, 118(2), 438-442. doi: 10.1037/0735-7044.118.2.438
- Morrish, P. K., Rakshi, J., Bailey, D., Sawle, G., & Brooks, D. (1998). Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [(18)F]dopa PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 64(3), 314-319.
- Morrish, P. K., Sawle, G. V., & Brooks, D. J. (1996). *An [18F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease* (Vol. 119).
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Wissel, J., Dang, N., Kofler, M., Facchini, S., . . . Hallett, M. (2002). Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature*, 415(6872), 640-644. doi: 10.1038/nature712
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-1245. doi: 10.1212/01.wnl.0000180516.69442.95
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D., & Schmand, B. (2007). Motor procedural learning in Parkinson's disease. *Brain*, 130(11), 2887-2897. doi: 10.1093/brain/awm211
- Nemeth, D., & Janacek, K. (2011). The Dynamics of Implicit Skill Consolidation in Young and Elderly Adults. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 66B(1), 15-22. doi: 10.1093/geronb/gbq063
- Nolin, P. (1999). Analyses psychométriques de l'adaptation Française du California Verbal Learning Test (CVLT). *Revue Québécoise de Psychologie*, 20(1), 39-55.
- Nutt, J. G., & Wooten, G. F. (2005). Diagnosis and Initial Management of Parkinson's Disease. *The New England Journal of Medicine*, 353(10), 1021-1027. doi: 10.1056/NEJMc043908

- Ohayon, M. M., Carskadon, M. A., Guilleminault, C., & Vitiello, M. V. (2004). Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27(7), 1255-1273.
- Organisation mondiale de la santé. (2014). Vieillissement et qualité de vie. from <http://www.who.int/ageing/fr/>
- Osu, R., Hirai, S., Yoshioka, T., & Kawato, M. (2004). Random presentation enables subjects to adapt to two opposing forces on the hand. *Nature Neuroscience*, 7(2), 111-112. doi: 10.1038/nn1184
- Owen, A. M., Doyon, J., Dagher, A., Sadikot, A., & Evans, A. C. (1998). Abnormal basal ganglia outflow in Parkinson's disease identified with PET. Implications for higher cortical functions. *Brain*, 121(5), 949-965. doi: 10.1093/brain/121.5.949
- Packard, M. G. (2008). Neurobiology of Procedural Learning in Animals. In H. B. Editor-in-Chief: John (Ed.), *Learning and Memory: A Comprehensive Reference* (pp. 341-356). Oxford: Academic Press.
- Packard, M. G., Hirsh, R., & White, N. M. (1989). Differential effects of fornix and caudate nucleus lesions on two radial maze tasks: evidence for multiple memory systems. *J. Neurosci.*, 9(5), 1465-1472.
- Packard, M. G., & Knowlton, B. J. (2002). Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annual Review of Neuroscience*, 25(1), 563-593. doi: 10.1146/annurev.neuro.25.112701.142937
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1992). Double dissociation of fornix and caudate nucleus lesions on acquisition of two water maze tasks: Further evidence for multiple memory systems. *Behavioral Neuroscience*, 106(3), 439-446. doi: 10.1037/0735-7044.106.3.439
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1994). Posttraining quinpirole and d-amphetamine administration enhances memory on spatial and cued discriminations in a water maze. *Psychobiology*, 22(1), 54-60. doi: 10.3758/BF03327080
- Packard, M. G., & McGaugh, J. L. (1996). Inactivation of Hippocampus or Caudate Nucleus with Lidocaine Differentially Affects Expression of Place and Response Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 65(1), 65-72. doi: 10.1006/nlme.1996.0007

- Packard, M. G., & White, N. M. (1991). Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behavioral Neuroscience*, 105(2), 295-306. doi: 10.1037/0735-7044.105.2.295
- Pakkenberg, B., & Gundersen, H. J. G. (1997). Neocortical neuron number in humans: Effect of sex and age. *The Journal of Comparative Neurology*, 384(2), 312-320. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19970728)384:2<312::AID-CNE10>3.0.CO;2-K
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Clark, K., Stewart, M., Massaquoi, S., Lou, J. S., & Hallett, M. (1993). Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Annals of Neurology*, 34(4), 594-602. doi: 10.1002/ana.410340414
- Pasupathy, A., & Miller, E. K. (2005). Different time courses of learning-related activity in the prefrontal cortex and striatum. *Nature*, 433(7028), 873-876. doi: 10.1038/nature03287
- Paulus, W., & Jellinger, K. (1991). The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 50(6), 743-755.
- Peigneux, P., Orban, P., Baeteau, E., Degueldre, C., Luxen, A., Laureys, S., & Marquet, P. (2006). Offline Persistence of Memory-Related Cerebral Activity during Active Wakefulness. *PLoS Biology*, 4(4), 0647-0658. doi: 10.1371/journal.pbio.0040100
- Pietrzak, R. H., Maruff, P., Mayes, L. C., Roman, S. A., Sosa, J. A., & Snyder, P. J. (2008). An examination of the construct validity and factor structure of the Groton Maze Learning Test, a new measure of spatial working memory, learning efficiency, and error monitoring. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(4), 433-445. doi: 10.1016/j.acn.2008.03.002
- Poldrack, R. A., Prabhakaran, V., Seger, C. A., & Gabrieli, J. D. E. (1999). Striatal activation during acquisition of a cognitive skill. *Neuropsychology*, 13(4), 564-574. doi: 10.1037/0894-4105.13.4.564
- Press, D. Z., Casement, M. D., Pascual-Leone, A., & Robertson, E. M. (2005). The time course of off-line motor sequence learning. *Cognitive Brain Research*, 25(1), 375-378. doi: 10.1016/j.cogbrainres.2005.05.010

- Raz, N., Lindenberger, U., Rodrigue, K. M., Kennedy, K. M., Head, D., Williamson, A., . . . Acker, J. D. (2005). Regional Brain Changes in Aging Healthy Adults: General Trends, Individual Differences and Modifiers. *Cerebral Cortex*, 15(11), 1676-1689. doi: 10.1093/cercor/bhi044
- Reeves, S., Bench, C., & Howard, R. (2002). Ageing and the nigrostriatal dopaminergic system. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(4), 359-370. doi: 10.1002/gps.606
- Reijnders, J. S. A. M., Ehrt, U., Weber, W. E. J., Aarsland, D., & Leentjens, A. F. G. (2008). A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 23(2), 183-189. doi: 10.1002/mds.21803
- Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The Role of the Medial Frontal Cortex in Cognitive Control. *Science*, 306(5695), 443-447. doi: 10.1126/science.1100301
- Robertson, E. M. (2004). Skill Learning: Putting Procedural Consolidation in Context. *Current Biology*, 14(24), R1061-R1063. doi: 10.1016/j.cub.2004.11.048
- Robertson, E. M. (2009). From creation to consolidation: A novel framework for memory processing. *PLoS Biology*, 7, 0011-0019. doi: 10.1371/journal.pbio.1000019
- Robertson, E. M. (2012). New Insights in Human Memory Interference and Consolidation. *Current Biology*, 22(2), R66-R71. doi: 10.1016/j.cub.2011.11.051
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Miall, R. C. (2004). Current concepts in procedural consolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(7), 576-577. doi: 10.1038/nrn1426
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Press, D. Z. (2004). Awareness Modifies the Skill-Learning Benefits of Sleep. *Current Biology*, 14(3), 208-212. doi: 10.1016/j.cub.2004.01.027
- Roig, M., Ritterband-Rosenbaum, A., Lundbye-Jensen, J., & Nielsen, J. B. (2014). Aging increases the susceptibility to motor memory interference and reduces off-line gains in motor skill learning. *Neurobiology of Aging*, 35(8), 1892-1900. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.022

- Rouleau, I., Salmon, D. P., & Vrbancic, M. (2002). Learning, Retention and Generalization of a Mirror Tracing Skill in Alzheimer's Disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24(2), 239-250. doi: 10.1076/jcen.24.2.239.997
- Saint-Cyr, J. A., Taylor, A. E., & Lang, A. E. (1988). Procedural learning and neostriatal dysfunction in man. *Brain*, 111(4), 941-960. doi: 10.1093/brain/111.4.941
- Salthouse, T. A. (2004). What and When of Cognitive Aging. *Current Directions in Psychological Science*, 13(4), 140-144. doi: 10.1111/j.0963-7214.2004.00293.x
- Salthouse, T. A. (2010). Selective review of cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 16(05), 754-760. doi: 10.1017/S1355617710000706
- Samii, A., Nutt, J. G., & Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *The Lancet*, 363(9423), 1783-1793. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16305-8
- Schmitz, X., Bier, N., Joubert, S., Lejeune, C., Salmon, E., Rouleau, I., & Meulemans, T. (2014). The Benefits of Errorless Learning for Serial Reaction Time Performance in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 39(2), 287-300. doi: 10.3233/JAD-130887
- Schnider, A., Gutbrod, K., & Hess, C. W. (1995). Motion imagery in Parkinson's disease. *Brain*, 118(2), 485-493. doi: 10.1093/brain/118.2.485
- Seger, C. A. (1994). Implicit learning. *Psychological Bulletin*, 115(2), 163-196. doi: 10.1037/0033-2909.115.2.163
- Seger, C. A. (2006). The Basal Ganglia in Human Learning. *The Neuroscientist*, 12(4), 285-290. doi: 10.1177/1073858405285632
- Seger, C. A., & Cincotta, C. M. (2005). The Roles of the Caudate Nucleus in Human Classification Learning. *The Journal of Neuroscience*, 25(11), 2941-2951. doi: 10.1523/jneurosci.3401-04.2005
- Seger, C. A., & Cincotta, C. M. (2006). Dynamics of Frontal, Striatal, and Hippocampal Systems during Rule Learning. *Cerebral Cortex*, 16(11), 1546-1555. doi: 10.1093/cercor/bhj092

- Seidler, R., Noll, D., & Chintalapati, P. (2006). Bilateral basal ganglia activation associated with sensorimotor adaptation. *Experimental Brain Research*, 175(3), 544-555. doi: 10.1007/s00221-006-0571-y
- Shadmehr, R., & Brashers-Krug, T. (1997). Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *The Journal of Neuroscience*, 17(1), 409-419.
- Shadmehr, R., & Holcomb, H. H. (1997). Neural Correlates of Motor Memory Consolidation. *Science*, 277(5327), 821-825. doi: 10.1126/science.277.5327.821
- Shadmehr, R., & Holcomb, H. H. (1999). Inhibitory control of competing motor memories. *Experimental Brain Research*, 126(2), 235-251. doi: 10.1007/s002210050733
- Shea, J. B., & Morgan, R. L. (1979). Contextual interference effects on the acquisition, retention, and transfer of a motor skill. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 5(2), 179-187. doi: 10.1037/0278-7393.5.2.179
- Simon, D. A., & Bjork, R. A. (2001). Metacognition in motor learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 27(4), 907-912. doi: 10.1037/0278-7393.27.4.907
- Simon, J. R., Howard, J. H., & Howard, D. V. (2011). Age Differences in Implicit Learning of Probabilistic Unstructured Sequences. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 66B(1), 32-38. doi: 10.1093/geronb/gbq066
- Simon, J. R., Vaidya, C. J., Howard, J. H., & Howard, D. V. (2011). The Effects of Aging on the Neural Basis of Implicit Associative Learning in a Probabilistic Triplets Learning Task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(2), 451-463. doi: 10.1162/jocn_a_00116
- Smith, C., & Lapp, L. (1991). Increases in number of REMS and REM density in humans following an intensive learning period. *Sleep*, 14(4), 325-330.
- Smith, C. D., Walton, A., Loveland, A. D., Umberger, G. H., Kryscio, R. J., & Gash, D. M. (2005). Memories that last in old age: motor skill learning and memory preservation. *Neurobiology of Aging*, 26(6), 883-890. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.08.014

- Snyder, P. J., Bednar, M. M., Cromer, J. R., & Maruff, P. (2005). Reversal of scopolamine-induced deficits with a single dose of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor. *Alzheimer's and Dementia*, 1(2), 126-135. doi: 10.1016/j.jalz.2005.09.004
- Soliveri, P., Brown, R. G., Jahanshahi, M., Caraceni, T., & Marsden, C. D. (1997). Learning manual pursuit tracking skills in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 120(8), 1325-1337. doi: 10.1093/brain/120.8.1325
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory*, 82(3), 171-177. doi: 10.1016/j.nlm.2004.06.005
- St. Clair, R. N., Rodriguez, W. E., & Joshua, I. (n.d.). The Basal Ganglia and the Serial Order of Communicative Signs. 2015, from <http://www.structural-communication.com/Articles/basal-ganglia-serial-order-rodgrizues-stclair-joshua.html>
- Stickgold, R. (2005). Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437(7063), 1272-1278. doi: 10.1038/nature04286
- Stickgold, R., James, L., & Hobson, J. A. (2000). Visual discrimination learning requires sleep after training. *Nat Neurosci*, 3(12), 1237-1238. doi: 10.1038/81756
- Sung, V. W., & Nicholas, A. P. (2013). Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease: Expanding the View of Parkinson's Disease Beyond a Pure Motor, Pure Dopaminergic Problem. *Neurologic Clinics*, 31(3, Supplement), S1-S16. doi: 10.1016/j.ncl.2013.04.013
- Tangalos, E. G., Smith, G. E., Ivnik, R. J., Petersen, R. C., Kokmen, E., Kurland, L. T., . . . Parisi, J. E. (1996). The Mini-Mental State Examination in general medical practice : Clinical utility and acceptance. *Mayo Clinic Proceedings*, 71(9), 829-837. doi: 10.4065/71.9.829
- Tisserand, D. J., & Jolles, J. (2003). On the involvement of prefrontal networks in cognitive ageing. *Cortex*, 39(4-5), 1107-1128. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70880-3
- Tracy, J. I., Faro, S. S., Mohammed, F., Pinus, A., Christensen, H., & Burkland, D. (2001). A comparison of 'Early' and 'Late' stage brain activation during brief practice of a simple motor task. *Cognitive Brain Research*, 10(3), 303-316. doi: 10.1016/S0926-6410(00)00045-8

- Ungerleider, L. G., Doyon, J., & Karni, A. (2002). Imaging Brain Plasticity during Motor Skill Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78(3), 553-564. doi: 10.1006/nlme.2002.4091
- Van Horn, J. D., Gold, J. M., Esposito, G., Ostrem, J. L., Mattay, V., Weinberger, D. R., & Berman, K. F. (1998). Changing patterns of brain activation during maze learning. *Brain Research*, 793(1-2), 29-38. doi: 10.1016/S0006-8993(98)00051-1
- Visser, M., Leentjens, A. F. G., Marinus, J., Stiggelbout, A. M., & van Hilten, J. J. (2006). Reliability and validity of the Beck depression inventory in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 21(5), 668-672. doi: 10.1002/mds.20792
- Wakabayashi, K., Mori, F., & Takahashi, H. (2006). Progression patterns of neuronal loss and Lewy body pathology in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 12, Supplement 2(0), S92-S98. doi: 10.1016/j.parkreldis.2006.05.028
- Walker, M. P. (2005). A refined model of sleep and the time course of memory formation. *Behavioral Brain Science*, 28(1), 51-64; discussion 64-104. doi: 10.1017/S0140525X05000026
- Walker, M. P., Brakefield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425(6958), 616-620. doi: 10.1038/nature01930
- Walker, M. P., Brakefield, T., Morgan, A., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2002). Practice with Sleep Makes Perfect: Sleep-Dependent Motor Skill Learning. *Neuron*, 35(1), 205-211. doi: 10.1016/S0896-6273(02)00746-8
- Walker, M. P., Stickgold, R., Alsop, D., Gaab, N., & Schlaug, G. (2005). Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience*, 133(4), 911-917. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.04.007
- Wang, Y., Chan, G. L. Y., Holden, J. E., Dobko, T., Mak, E., Schulzer, M., . . . Stoessl, A. J. (1998). Age-dependent decline of dopamine D1 receptors in human brain: A PET study. *Synapse*, 30(1), 56-61. doi: 10.1002/(SICI)1098-2396(199809)30:1<56::AID-SYN7>3.0.CO;2-J
- Willuhn, I., & Steiner, H. (2008). Motor-skill learning in a novel running-wheel task is dependent on D1 dopamine receptors in the striatum. *Neuroscience*, 153(1), 249-258. doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.01.041

- Willuhn, I., & Steiner, H. (2009). Skill-memory consolidation in the striatum: Critical for late but not early long-term memory and stabilized by cocaine *Behavioural Brain Research*, 199(1), 103-107. doi: 10.1016/j.bbr.2008.07.010
- Winocur, G., & Moscovitch, M. (1990). Hippocampal and prefrontal cortex contributions to learning and memory: Analysis of lesion and aging effects on maze learning in rats. *Behavioral Neuroscience*, 104(4), 544-551. doi: 10.1037/0735-7044.104.4.544
- Yamamoto, M., Suhara, T., Okubo, Y., Ichimiya, T., Sudo, Y., Inoue, M., . . . Tanada, S. (2002). Age-related decline of serotonin transporters in living human brain of healthy males. *Life Sciences*, 71(7), 751-757. doi: 10.1016/S0024-3205(02)01745-9
- Yan, J. H., Abernethy, B., & Li, X. (2010). The effects of ageing and cognitive impairment on on-line and off-line motor learning. *Applied Cognitive Psychology*, 24(2), 200-212. doi: 10.1002/acp.1551
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A Review of the Cognitive and Behavioral Sequelae of Parkinson's Disease: Relationships to Frontostriatal Circuitry. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 16(4), 193-210. doi: 10.1097/00146965-200312000-00001
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., Mattis, P. J., Gordon, M. F., Feigin, A., & Eidelberg, D. (2006). An Examination of Executive Dysfunction Associated with Frontostriatal Circuitry in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology*, 28(7), 1127-1144. doi: 10.1080/13803390500246910
- Zweig, R. M., Cardillo, J. E., Cohen, M., Giere, S., & Hedreen, J. C. (1993). The locus ceruleus and dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, 43(5), 986-991. doi: 10.1212/WNL.43.5.986